

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022/2023

N° **75**

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par DUBOEL AYMERIC, né le 30/04/1992, à Colombes (92)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE Lundi 09/10/23 à Tours

**ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE L'OUTIL DE CONTRÔLE VIDÉONUMÉRIQUE DRUGCAM[®] ET DE L'IMPACT
DE SA MISE EN PLACE AU SEIN DE L'UNITÉ DE BIOPHARMACIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE DE TOURS**

JURY

Président : M ARLICOT Nicolas, Pharmacien Professeur d'Université, Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

Membres :

Mme ANDRE Virginie, Directrice de Thèse, Pharmacien Responsable Praticien Hospitalier, CHRU
de Tours

M MASSOT Victor, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Mme GUILLEMOT Coralie, Pharmacien Praticien Hospitalier, Institut Universitaire du Cancer de
Toulouse - Oncopôle

M ALLOUCHI Hassan, Pharmacien Professeur d'Université, Praticien Attaché, Faculté de
Pharmacie de Tours et CHRU de Tours

Mme FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Pharmacien Maître de Conférence des Universités,
Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 31/08/23

L'étudiant DUBOEL AYMERIC

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier la directrice de ma thèse Dr Virginie André, puis le Pr Nicolas Arlicot, Professeur des Universités de Tours, qui a présidé ce jury. Je suis également très honoré d'avoir compté dans mon jury Dr Victor Massot, qui a suivi mon travail et a pu me conseiller dans la rédaction de cet écrit. J'adresse mes remerciements au Dr Coralie Guillemot. Je remercie également le Dr Laura Foucault-Fruchard puis le Pr Hassan Allouchi pour avoir accepté de participer à l'examen de mon travail.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe de l'UBCO qui a participé à ce travail en me laissant disposer de leur temps et mener mes investigations.

Je remercie également les équipes de Bourges de Bertrand Laluque qui ont participé à ma formation en production. J'adresse à certains mes pensées les plus amicales (Gaetan, Cyril, Bertrand, Blandine, Celine...) et les remercie pour le soutien qu'ils m'ont apporté à des moments un peu plus difficiles.

Je remercie également Dominique Baetz. Elle fait partie des rencontres les plus agréables et enrichissantes qu'il m'ait été permis de faire. J'admire sa culture et sa philosophie. En espérant conserver ces moments d'échange et de partage.

Je remercie mes co-internes de Tours et de Toulouse. Ils seront toujours les bienvenus au Baron de Tours ou au Cri de la Mouette de Toulouse pour partager de bons moments nocturnes.

Je remercie également mes amis proches Charf, Julien et Thibault. Ils ne sont pas nombreux comme eux et j'espère pouvoir un jour leur rendre ce qu'ils ont pu m'apporter.

Je remercie également les membres de ma famille, ceux qui sont là et ceux qui ne le sont plus. Je tiens à avoir un mot pour ma belle-famille. Je chérie tous les bons moments passés avec eux. Je leur confie mon bonheur de les savoir auprès de moi. J'adresse également à mon frère Nicolas tous mes meilleurs sentiments. Nous avons pu avoir des discussions conflictuelles et des rudes débats. Mais nous savons nous retrouver quand les moments sont difficiles. J'adresse ensuite quelques mots à ma grand-mère Nicole. De Paris où tu m'as vu naître jusqu'en Catalogne, où je suis devenu adulte, tu étais toujours là. Toi qui t'es sacrifié pour ta famille, je suis heureux que tu penses enfin à toi. Ensuite je m'adresse à ma mère. Je voulais te dire la fierté qu'était la mienne de te voir affronter ce quotidien. Tu lui fais face avec force. Je te reconnais des

capacités d'abnégations, de persévérance que j'espère avoir hérité. Maintenant j'espère pour toi un futur moins tourmenté et plus calme. Tu as tant donné. Tu mérites un jour de céder la main. Et je finirai en m'adressant à Jen'. Je ne pensais pas que ces trois ans aient pu autant conditionner mon avenir. Tant de projets. Tant de luttes. Et tant de passion. A nous d'écrire notre livre.

Table des matières

Remerciements	5
Introduction.....	12
Partie I –Libération Pharmaceutique et problématique du contrôle à l’UBCO	13
A. Textes réglementaires et encadrement d’une unité.....	13
B. Circuit de chimiothérapie à l’UBCO, des étapes sous contrôle	14
1. Présentation de l’UBCO	14
2. Les contrôles, avantages et limites	16
a. Le Double Contrôle Visuel	17
b. Le contrôle gravimétrique	17
c. Le contrôle analytique.....	18
d. Le contrôle vidéonumérique	18
e. Comparaison des contrôles libératoires.....	18
f. Les contrôles en place à l’UBCO	19
g. L’identification des risques à l’UBCO.....	22
C. L’UPCO, une unité comparable à l’UBCO	24
1. Présentation de l’UPCO	24
2. Les contrôles en place à l’UPCO	25
D. DC®, une alternative au DCV	25
1. Présentation de l’outil	25
2. Déroulé de la préparation	28
E. Problématique.....	29
Partie II : DRUGCAM® et évaluation de sa faisabilité au sein de l’UBCO	31
A. Introduction.....	31
B. Matériels et Méthodes.....	31
1. DRUGCAM®, l’outil vidéonumérique	31
2. NC induites par DC®	33
3. Acceptabilité de l’outil.....	33
C. Résultats	34
1. Étude des déclarations du recueil EUREKAM®	34
2. Étude de l’acceptabilité de l’outil.....	35
D. Discussion	37
1. Étude des déclarations du recueil EUREKAM®	37

a. Recueil des déclarations à EUREKAM® et risques induits par DC®	37
b. Les limites de l'étude.....	39
*	39
2. Étude de l'acceptabilité de DC®	39
3. Impact de DC® sur la cartographie des risques de l'UBCO	40
E. Conclusion	42
Partie III : Perspectives d'études, coûts et défis d'organisation	44
A. Impact de l'installation de DC® sur le manipulateur au long terme	44
B. Le devenir du DCV, la politique de libération pharmaceutique et la problématique de l'interfaçage DC®/CHIMIO®	45
C. DC® et la dépendance vis-à-vis d'EUREKAM®	46
D. DC® et l'impact pharmaco-économique	46
E. DC® et la politique de libération pharmaceutique.....	47
Conclusion	48
Annexe.....	49
1. Annexe 1 : Cartographie des processus	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie.....	50

Table des Figures

Figure 1 - Suivi des préparations à l'aide du logiciel Oncosuite®	15
Figure 2 - Déclaration de NC du logiciel Oncosuite®	16
Figure 3 -Logigramme de libération des préparations en post contrôle analytique au sein de l'UBCO	21
Figure 4 -Formule de calcul de la criticité résiduelle	22
Figure 5 -DC® et dispositifs de fonctionnalité de l'application au sein de l'isolateur.....	26
Figure 6 -Étape de fabrication et contrôle du flacon	27
Figure 7 -Étape de fabrication dans DC® et contrôle des volumes.....	27
Figure 8 -Répartition des non-conformités de préparation en 2018 à l'institut Paoli-Calmettes	29
Figure 9 -Tableau de bord des préparations consultable dans DC® CONTROL	32
Figure 10 -Répartition des NC déclarées à EUREKAM® en 2022.....	35

Table des Tableaux

Tableau 1 -Distribution des erreurs de l'étude de E. Flynn au sein de 5 unités de production de chimiothérapies aux USA	16
Tableau 2 -Taux d'erreur au sein des hôpitaux selon l'étude de E.Flynn	17
Tableau 3 - Résultats qualitatifs des erreurs de préparations détectées in process (A : fiche standard, B : fiche standard et DCV, C : fiche standard et CATO™)	19
Tableau 4 Comparaison des contrôles libératoires.....	19
Tableau 5 -Matrice des scores de gravité, de probabilité et de maîtrise	22
Tableau 6 -Extrait de la cartographie des risques de 2022.....	23
Tableau 7 -Comparaison des modes de préparations de l'UBCO et de l'UPCO.....	36
Tableau 8 -Comparaison des résultats de temps de préparation entre l'UBCO et l'UPCO	37
Tableau 9 - Limites de l'étude des risques induits par DC®	39
Tableau 10 -Évolution de la criticité du risque d'oubli de contrôle libération	40
Tableau 11 -Évolution de la criticité du risque de contrôle analytique non conforme	41
Tableau 12 -Évolution de la criticité du risque de NC de fabrication détectée après libération avec conséquences patients.....	41
Tableau 13 -Avantages et Inconvénients des deux scénarios possibles.....	47

Liste des Abréviations

- 5-AHU - 5^{ème} Année de Pharmacie Hospitalo-universitaire
- BPP – Bonnes Pratiques de Préparation
- CHU – Centre Hospitalo-Universitaire
- C.M.R. – Cancérogène. Mutagène. Reprotoxique
- CSP – Code de la Santé Publique
- CRLCC – Centre Régional de Lutte contre le Cancer
- DC[®] - DRUGCAM[®]
- DCI – Dénomination Commune Internationale
- DCV – Double Contrôle Visuel
- DM – Dispositif Médical
- ETP – Équivalent Temps Plein
- HPLC – High Performance Liquid Chromatography
- HUG - Hôpital Universitaire de Genève
- INRS - Institut National de Recherche et de Sécurité
- IUCT- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
- IUCT-O – Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopôle
- IWRS - Interactive Web Response System
- LAP – Logiciel d'Aide à la Prescription
- NC – Non-Conformité
- OCR – Oncopôle Claudius Regaud
- PMMA – Polyméthylacrylate de methyl
- PSC – Poste de Sécurité Cytotoxique
- PUI – Pharmacie à usage Intérieur
- RH – Ressources Humaines
- SATIN - Santé Au Travail, INRS et Université Nancy
- TMS – Troubles Musculo-Squelettiques
- UEC – Unité des Essais Cliniques
- UniHA – Union des Hôpitaux pour les Achats
- URC – Unité de Reconstitution de Chimiothérapie
- UBCO – Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique
- UPCO – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique
- UV - Ultraviolet
- ZAC – Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

Les unités de préparation de chimiothérapies ont chacune leur stratégie de libération pharmaceutique. Cette décision est prise par le responsable de la production. Chaque politique de libération est fondée sur une évaluation des risques appropriée. Cette étape est encadrée par une réglementation, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (1), mises à jour en Septembre 2022. Ce texte précise les critères d'évaluation de ces risques. Ainsi une unité peut choisir les contrôles qu'elle estime nécessaires pour sécuriser cette étape. Ces contrôles peuvent exister sous plusieurs formes. Le double contrôle visuel (DCV) paraît être le moins sécurisant du fait du facteur humain. Cependant il est plus facile à mettre en place, peu onéreux et est donc le plus utilisé.

Le contrôle gravimétrique est plus coûteux. Il présente un profil plus sécuritaire ne reposant pas sur le facteur humain et permet une traçabilité via un ticket de pesée. Il ne permet pas de discriminer les solvants de dilution et les principes actifs prélevés.

Le contrôle analytique est le plus coûteux mais le plus sécurisant. Il s'agit de la technique la plus précise. Elle permet une analyse qualitative et quantitative des solutions étudiées.

La dernière méthode est le contrôle vidéonumérique. Ce contrôle est une automatisation de la vérification de chaque étape critique de la préparation et s'effectue à partir d'un équipement adapté (caméra, socle...). L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO), a pris la décision d'utiliser le DCV et le contrôle analytique. Pour caractériser les limites et les risques de cette étape, l'unité a réalisé une cartographie des risques en 2016, révisée en 2022. Les étapes de réalisation de la préparation et de contrôle ont été particulièrement ciblées comme étant critiques. Les deux contrôles présentent des limites et ne permettent pas une maîtrise exhaustive de tous les risques. Un contrôle alternatif est à l'étude pour sécuriser l'étape de contrôle libératoire. L'objectif est de prévenir tout risque que pourraient présenter les 2 méthodes de contrôles citées ci-dessus. DRUGCAM® (DC®) est une technologie vidéonumérique, qui a fait ses preuves dans d'autres établissements. L'UBCO est candidate à cette alternative. L'objet de mon étude était donc de répondre à trois questions :

- Quelles sont les non-conformités (NC) observées à l'instauration de l'outil et les nouveaux risques engendrés par sa mise en place ?
- L'outil est-il acceptable pour l'unité sur le plan technique ?
- Quel est l'impact de DC® sur les points critiques de la cartographie des risques ?

Partie I –Libération Pharmaceutique et problématique du contrôle à l'UBCO

A. Textes réglementaires et encadrement d'une unité

La production de chimiothérapies, de cytotoxiques, de tout produit de risque Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (C.M.R) et de préparations destinées à des patients atteints d'une pathologie cancéreuse répond aux exigences de la circulaire n°687 du 3/03/1987 (2). Cette dernière rappelle la nécessité de disposer de locaux spécifiques, de matériel convenant à la protection du personnel, d'un circuit d'élimination des déchets et matériels contaminés puis des procédures organisant et définissant les bonnes pratiques de manipulations. Chaque unité organise sa production en se rapportant aux recommandations des BPP (1). Ce texte opposable encadre la gestion d'une unité de la réception d'un lot à la libération pharmaceutique. Cette dernière est réfléchie au sein de chaque unité en fonction de l'évaluation des risques encourus par l'unité. Les BPP (1) s'organisent en chapitres. Ils discutent du management du système qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et matériel, de la documentation réglementairement présentable par une unité, de la préparation pharmaceutique, du contrôle pharmaceutique, des activités de sous-traitance, des réclamations et rappels de préparations pharmaceutiques et des dispositifs d'audit interne. Le chapitre 6 est consacré aux étapes de contrôle et aux critères de choix de ces derniers. Il stipule des règles de contrôle. Ils peuvent entrer dans le cycle de vie des préparations à différentes étapes (contrôle à réception des matières premières, le contrôle en cours de préparation, le contrôle des préparations terminées, le contrôle libératoire des préparations, le contrôle de la stabilité des préparations et de l'absence d'interactions contenant/contenu). Selon l'alinéa 6.58, du chapitre 6, les contrôles sont réalisés au regard du risque évalué de chaque préparation. Ils sont alors mis en place en prenant en compte différents paramètres : le type de préparation (extemporanée ou stockable), destination de la préparation ou du lot de préparation (préparation destinée à un seul patient ou destinée à plusieurs patients), la forme pharmaceutique réalisée, la classification de la préparation au regard de l'Annexe III ou d'une analyse de risque formalisée, le type d'opération pharmaceutique nécessaire à la réalisation de la préparation, le nombre d'unités préparées, le caractère destructif ou non des opérations de contrôle. Les BPP (1) renvoient également à d'autres textes références pour l'encadrement d'autres étapes. L'annexe I fait référence aux articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du Code de la Santé Publique (CSP). Ils précisent les mentions obligatoires que doit contenir l'étiquetage d'une préparation de chimiothérapie : la dénomination commune internationale (DCI), la voie d'administration, le contenu en masse, unité de prise ou de volume, l'identité du patient dans le cadre d'une préparation magistrale, les excipients notoires (non applicable dans

le cadre de préparation de chimiothérapies), le numéro d'enregistrement et les précautions particulières de conservation.

B. Circuit de chimiothérapie à l'UBCO, des étapes sous contrôle

Le circuit de chimiothérapie se décompose en plusieurs étapes. Il débute par la prescription médicale du prescripteur. Il inclut un patient dans un protocole de prise en charge thérapeutique. Cette prescription est généralement assistée d'un Logiciel d'Aide à la Prescription (LAP) permettant la transmission de celle-ci à l'unité. L'étape suivante est la validation pharmaceutique. Elle atteste de la faisabilité de la préparation au vu de l'analyse clinique du dossier patient mais également de la faisabilité technique. La préparation peut ensuite être réalisée par du personnel formé et habilité. À cette étape, différents contrôles sont réalisés. Ils conditionnent l'acte de libération pharmaceutique. Le pharmacien vérifie que la préparation est conforme aux spécifications de la fiche de fabrication. Puis il réalise la dispensation de la chimiothérapie. Cette dernière sera ensuite livrée au service pour être administré au patient.

1. Présentation de l'UBCO

L'UBCO est l'unité spécialisée de reconstitution de chimiothérapies, de cytotoxiques et de produits C.M.R du CHU de Tours. Elle répond à l'exigence de la circulaire de 1987 (2) qui permet la centralisation de ces préparations.

Cette dernière s'organise au sein d'une zone à atmosphère contrôlée de 100 m² représentant la moitié de la superficie de l'unité. Dans la Zone à Atmosphère contrôlée (ZAC), trois espaces se distinguent : une zone de validation, une zone de production et un laboratoire de contrôle.

Son activité s'organise grâce à une équipe de 4,3 équivalents temps plein (ETP) pharmaciens, 9,7 ETP préparateurs et 1,5 ETP livreurs. L'espace de validation est dédié à la validation pharmaceutique et au lancement des fiches de fabrication dématérialisée des préparations demandées et des préparations anticipées.

Chaque étape du process sera tracée par scannage d'un badge personnel et du code barre de la préparation.

Le préparateur ou l'opérateur prépare les plateaux au sein de la zone de production, ou des rangements permettent de faciliter le travail de cueillette du matériel. Chaque plateau est scanné afin de pouvoir renseigner le lancement du plateau en stérilisation. Cette identification se fait au niveau du code barre de l'étiquette. La production est assurée dans un des 3 équipements spécialisés (3 isolateurs EUROBIOCONCEPT®).

Chacun possède deux postes de travail. Ils sont munis d'un sas d'entrée pour la stérilisation et un sas de sortie. Un isolateur est réservé à la production des essais cliniques. Une fois réalisée, la préparation est acheminée au laboratoire de contrôle. Un contrôle final analytique (quand il est réalisable) et visuel de la préparation aide à la décision de libération pharmaceutique.

La production annuelle de 2022 est de 42 295 préparations dont 27 506 (65.03%) analysées au Multispec QCRx® d'Icones Services et 14 789 (34.97%) contrôlées par DCV.

Des supports informatiques divers assurent la fonctionnalité et le suivi du circuit. Les validations médicale et pharmaceutique se font grâce au logiciel CHIMIO®. Ce LAP se décline en deux formats. Un format CHIMIO® WEB, principalement utilisé par les prescripteurs. Il permet une assistance d'inclusion des patients dans les protocoles de chimiothérapies validées par le pharmacien et le prescripteur. Un autre, CHIMIO® LOURD, permet d'accéder à toutes les fonctionnalités notamment celle de la validation pharmaceutique. Le suivi de la préparation se fait à l'aide d'un logiciel Oncosuite®. Il renseigne l'étape à laquelle la préparation se trouve (préparation plateau, attente de stérilisation, fabrication en cours...).

N° Prep.	N/Nb	Dosage	Prescrit le	U.F.	Administration	Arriv.	Fabriqué le	Op.	Pl.	Situation	Stat.
718954*	1/1	4900.0 mg	18-09-2023 à 11:18	1070	20-09-2023 à 00:34	09:45	18-09-2023 à 15:15	2F	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718983*	1/1	48.0 mg	18-09-2023 à 10:49	1972	20-09-2023 à 08:00	08:00	19-09-2023 à 10:15	2F	Oui	6.0 - Stockée	OK
719015	1/1	1000.0 mg	07-09-2023 à 11:46	1185	20-09-2023 à 08:00	08:30	20-09-2023 à 08:00	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
718992	1/2	200.0 mg	16-08-2022 à 17:49	1035	20-09-2023 à 08:15	08:45	20-09-2023 à 08:15	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
718991*	1/1	135.0 mg	18-09-2023 à 18:39	2115	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 11:50	2F	Oui	7.2 - Livraison en Cours	OK
718990	1/1	480.0 mg	20-07-2021 à 17:46	2115	20-09-2023 à 08:30	08:30	20-09-2023 à 08:30	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
719023*	1/2	1200.0 mg	19-09-2023 à 11:06	2075	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 12:15	3F	Oui	7.2 - Livraison en Cours	OK
719021*	1/2	1200.0 mg	19-09-2023 à 11:38	2075	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 15:00	1F	Oui	7.2 - Livraison en Cours	OK
718986*	1/1	192.0 mg	18-09-2023 à 12:36	1972	20-09-2023 à 08:30	08:45	19-09-2023 à 12:00	2B	Oui	6.0 - Stockée	OK
718874*	1/1	1000.0 mg	19-09-2023 à 12:03	1095	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 14:25	2F	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718848*	1/1	147.0 mg	19-09-2023 à 11:41	1095	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 12:25	1B	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718868*	1/1	740.0 mg	19-09-2023 à 11:59	1095	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 14:35	1F	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718973*	1/2	146.0 mg	19-09-2023 à 11:38	1095	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 14:45	2F	Oui	5.3 - Attente Libération	OK
718879*	1/2	320.0 mg	19-09-2023 à 11:18	1095	20-09-2023 à 08:30	08:30	19-09-2023 à 14:45	1F	Oui	4.1 - Fabrication en Cours	OK
718827*	1/1	172.0 mg	15-09-2023 à 17:21	1035	20-09-2023 à 08:30	14:30	19-09-2023 à 10:45	3F	Oui	6.0 - Stockée	OK
719022	1/3	1200.0 mg	28-08-2023 à 17:59	1035	20-09-2023 à 08:30	08:30	20-09-2023 à 08:30	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
719033	2/2	1000.0 mg	16-08-2022 à 17:49	1035	20-09-2023 à 08:45	08:45	20-09-2023 à 08:45	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
718866	1/1	750.0 mg	31-01-2023 à 17:41	1035	20-09-2023 à 08:45	08:45	20-09-2023 à 08:45	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
718750*	1/3	95.0 mg	19-09-2023 à 12:03	CN1410	20-09-2023 à 09:00	08:00	19-09-2023 à 13:30	1F	Oui	6.0 - Stockée	OK
717477*	-/-	150.0 mg	15-06-2023 à 16:26	CN1410	20-09-2023 à 09:00	08:00	11-09-2023 à 15:15	---	---	0.0 - Annulée	AT
718820*	1/1	2.0 mg	18-09-2023 à 12:57	3825	20-09-2023 à 09:00	10:00	19-09-2023 à 11:45	1B	Oui	7.2 - Livraison en Cours	OK
718989	1/2	80.0 mg	12-07-2023 à 09:45	2115	20-09-2023 à 09:00	08:30	20-09-2023 à 09:00	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
719024*	1/2	1200.0 mg	19-09-2023 à 11:55	2075	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 15:10	1F	Oui	7.2 - Livraison en Cours	OK
719042	1/2	2015.06 mg	04-08-2023 à 10:48	1971	20-09-2023 à 09:00	09:00	20-09-2023 à 09:00	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
719062*	1/1	1000.0 mg	19-09-2023 à 08:41	1215	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 11:05	3F	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
719063*	1/1	1000.0 mg	19-09-2023 à 08:47	1215	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 10:45	1F	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718961*	1/3	375.0 mg	19-09-2023 à 11:48	1095	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 16:05	2B	Oui	4.1 - Fabrication en Cours	OK
718850*	1/1	141.0 mg	22-08-2023 à 11:42	1095	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 11:40	3B	Oui	4.1 - Fabrication en Cours	AT
718913*	1/4	450.0 mg	19-09-2023 à 11:21	1095	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 15:55	2B	Oui	4.1 - Fabrication en Cours	OK
718849*	1/2	138.0 mg	19-09-2023 à 11:43	1095	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 12:35	1B	Oui	7.3 - Réceptionnée	OK
718889	1/3	127.5 mg	31-08-2023 à 10:29	1095	20-09-2023 à 09:00	09:00	20-09-2023 à 09:00	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT
718733*	1/1	3700.0 mg	19-09-2023 à 13:04	1070	20-09-2023 à 09:00	10:40	19-09-2023 à 14:55	3F	Oui	5.3 - Attente Libération	OK
719069*	1/1	184.0 mg	18-09-2023 à 17:47	1035	20-09-2023 à 09:00	14:30	19-09-2023 à 11:20	1B	Oui	6.0 - Stockée	OK
718857	-/-	348.0 mg	19-09-2023 à 11:44	1035	20-09-2023 à 09:00	09:00	20-09-2023 à 09:00	---	---	0.0 - Annulée	OK
719223*	1/2	348.0 mg	19-09-2023 à 12:26	1035	20-09-2023 à 09:00	09:00	19-09-2023 à 15:05	3F	Oui	5.2 - Contrôle Analytique en Cours	OK
719035	1/2	862.5 mg	19-04-2022 à 15:55	1035	20-09-2023 à 09:00	09:00	20-09-2023 à 09:00	---	---	3.0 - Attente de Stérilisation	AT

Figure 1- Suivi des préparations à l'aide du logiciel Oncosuite®

L'unité est certifiée ISO9001. Cela implique une stratégie de suivi des NC. L'interface Oncosuite® constitue le support de la déclaration. Une analyse mensuelle des NC permet le suivi des indicateurs qualité.

Protocole : PIRUBICINE - CYCLOPHOSPHAMIDE DOSE DENSE v2 Cycle : 4863 (Conforme)

Date de Prescription : 19-09-2023 à 11:38 Par : [Nom]

Date 1ère Prescription : 31-07-2023 à 15:11 Id : 1095\$394159\$394635\$2498331\$C4J1

Date d'arrivée du Patient : 20-09-2023 à 08:30 Service : 1095 - HOPITAL CANCERO H-24

Date d'Administration prévue : 20-09-2023 à 08:30 Réelle : [Vide]

1.Général 2.Etapes 3.Préparation 4.Contrôles 5.Analyse 6.Libération 7.Livraison 8.Administration

Contrôle visuel le : 19-09-2023 à 15:04 Par : [Nom] - Préparateur

- Conformité : Conforme

Contrôle pesée le : [Vide] Par : [Vide] - Préparateur

- Contrôlée avec : [Vide]

Pesée 1 / Pesée 2 : 0.0 / 0.0 - Conformité : [Vide]

Actualiser Fiche (0) Ok Annuler Appliquer

Onglet de
Déclaration
de NC

Figure 2 - Déclaration de NC du logiciel Oncosuïte®

2. Les contrôles, avantages et limites

Les différentes étapes présentées comportent toutes des risques et les erreurs de manipulation sont possibles. De nombreuses études se sont penchées sur ces dernières afin de les identifier.

Dans celle menée dans 5 hôpitaux américains par E. Flynn (3), il a été identifié 145 erreurs sur les 1679 préparations étudiées. Ces dernières ont été classées en 8 catégories :

- Les erreurs de confusion de principe actif
- Le mauvais dosage (avec des résultats se déclinant selon le pourcentage d'écart à la valeur théorique : 5,0-9,9%, 10-14,9% et > 15%)
- Les non-conformités techniques de préparation
- Les omissions de manipulation
- Les non-conformités de solvant de reconstitution

Error Category	No. Errors					Total No. Errors (%)
	Mountain	Midwest	Pacific	Southeast	Northeast	
Unauthorized drug	9	0	1	0	0	10 (7)
Wrong dose (as % deviation from labeled dose)						
5.0-9.9	7	11	9	10	10	47 (32)
10.0-14.9 ^a	0	6	4	9	2	21 (15)
≥15.0 ^b	1	9	5	6	11	32 (22)
Wrong base solution						
Volume	1	1	1	5	0	8 (6)
Content	8	5	0	0	2	15 (10)
Omission	1	0	4	0	0	5 (3)
Wrong preparation technique	0	6	0	1	0	7 (5)

^aFor example, fluorouracil (11% deviation from labeled dose), potassium chloride (10%), and tobramycin (10%).

^bFor example, leucovorin (100% deviation from labeled dose), insulin (60%), dopamine (20%), and ciprofloxacin (33%).

Tableau 1-Distribution des erreurs de l'étude de E. Flynn au sein de 5 unités de production de chimiothérapies aux USA

Sur les cinq hôpitaux, le taux d'erreurs atteint près de 9%.

Error Rates for Compounding I.V. Admixtures

Hospital	Total No. Errors Observed	Total No. Doses Observed	Mean $\pm$ S.D. Daily Error Rate (%)
Mountain	27	417	6 $\pm$ 3
Midwest	38	440	9 $\pm$ 9
Pacific	24	265	9 $\pm$ 8
Southeast	31	313	10 $\pm$ 5
Northeast	25	244	10 $\pm$ 3
Total	145	1679	9 $\pm$ 6

Tableau 2-Taux d'erreur au sein des hôpitaux selon l'étude de E.Flynn

Les contrôles doivent être positionnés afin de prévenir ces erreurs. Ils peuvent être *per process*, réalisés pendant la préparation, ou *post process*, après la réalisation de la préparation.

a. Le Double Contrôle Visuel

Le DCV est le contrôle le plus classique et le plus facile à mettre en place. Le principe est de vérifier toute étape critique de la préparation de chimiothérapie par une personne autre que le manipulateur. Il contrôle différents paramètres : l'identité du patient, la préparation, les flacons utilisés, les volumes prélevés, l'étiquetage, le solvant de conditionnement. Ce contrôle doit être tracé sur la fiche de fabrication.

b. Le contrôle gravimétrique

Le contrôle gravimétrique est une méthode de contrôle pondéral du flacon ou de la préparation avant et après l'injection. Tout contrôle doit être attesté par un ticket de pesée indiquant un pourcentage de déviance au poids théorique attendu. Cette stratégie nécessite un équipement particulier. La balance doit être calibrée régulièrement. Cette technique présente certaines limites dans son utilisation : elle ne concerne que les préparations dont les densités sont connues. Elle ne permet pas la discrimination des solvants de conditionnements des chimiothérapies.

CATO® est le système emblématique de ce contrôle gravimétrique. Celui-ci combine l'utilisation d'une balance calibrée et d'un système de scannage de code barre d'identification de la préparation, de flacons, de solvants de dilution. Toutes les informations de la pesée sont transmises sur un logiciel. Le module Gravimetric CATO®

analyse le poids mesuré. Il permet d'établir à chaque étape la conformité ou non de la préparation et le passage à l'étape suivante.

c. Le contrôle analytique

Cette stratégie permet la discrimination du principe actif, du solvant de dilution ainsi que la concentration de chaque solution. Il utilise les propriétés physico-chimiques des molécules pour réaliser cette différenciation. Ce sont généralement des techniques de chromatographie couplée à de la spectrométrie UV-Visible ou RAMAN (ex : QC-Prep®). Il compare les données de la concentration théorique issue de la fiche de fabrication à la concentration mesurée. Celui-ci permet grâce à un tableau Excel de synthétiser l'ensemble des données et résultats du contrôle analytique présentant un pourcentage d'erreur par rapport à la concentration attendue. Ce dernier implique le prélèvement d'un échantillon de chaque préparation.

L'équipement spécialisé doit être entretenu quotidiennement et faire l'objet d'une maintenance annuelle.

d. Le contrôle vidéonumérique

Il est réalisé de manière exhaustive à toutes les étapes de préparation par l'intermédiaire d'un équipement adapté. Des caméras visualisent les flacons, les volumes de prélèvement, de dilution, ou les conditionnements de chimiothérapie. Ces caméras permettent un enregistrement vidéo du plan de travail dans le Poste de Sécurité Cytotoxique (PSC) ou dans l'isolateur. La validation des étapes se fait par une interface adaptée DC® ASSIST. Un support positionné devant le manipulateur permet la présentation des flacons, volumes et solvant à valider.

e. Comparaison des contrôles libérateurs

Une étude des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) menée par L. Carrez a permis de comparer les détections des erreurs par le DCV et le contrôle gravimétrique. (4). Les résultats ont démontré la supériorité de la gravimétrie : en l'absence de contrôle, 5 erreurs d'identité et 6 erreurs majeures de volume ont eu lieu. En présence de DCV 4 erreurs ont été détectées sur 143 (2 d'identité et 2 erreurs de volume) mais 2 ne l'ont pas été. Avec le système gravimétrique, 5 erreurs ont été répertoriées sur 151 (2 de reconstitution et 3 erreurs de fabrication). Toutes ces erreurs ont été détectées par le

système gravimétrique. Le DCV reste le contrôle le plus à risque. Le facteur humain ne permet pas de prévenir un taux de NC de fabrication satisfaisant.

Protocole	erreurs majeurs détectées lors du contrôle in process								erreurs majeurs non détectées			
	reconstitution solution mère				fabrication de la préparation injectable				reconstitution solution mère		fabrication de la préparation injectable	
	identité		volume		identité		volume		identité	volume	identité	volume
	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO				
A			2							1		
B						2	2			2		
C		1		1	1	1		1				

Tableau 3 - Résultats qualitatifs des erreurs de préparations détectées in process (A : fiche standard, B : fiche standard et DCV, C : fiche standard et CATO™)

	DCV	Contrôle Gravimétrique	Contrôle Analytique	Contrôle Vidéonumérique
Avantages	- Pas de contamination Personnel- Environnement - Universel - Simple à mettre en œuvre - Peu coûteux	- Pas de contamination Personnel- environnement - Simple et rapide - Non invasif	Discrimination Solvant et Principe Actif	- Simple et rapide - Per process et post process - Non invasif
Inconvénients	- Fiabilité dépend du facteur humain - Mobilisation RH	- Besoin d'une balance calibrée - Solvant non discriminé - Principe Actif Non discriminé - Limité à certaines préparations (connaissance densité)	- Chronophage - Limité à certaines préparations (Volume nécessaire, propriétés de la molécule...) - Invasif - Nécessité de personnel spécialisé	Coûteux

Tableau 4 Comparaison des contrôles libératoires

f. Les contrôles en place à l'UBCO

L'Unité assure la production pour différents clients en cancérologie adulte et pédiatrique avec des typologies différentes de préparation : seringues, poche, poche pompe. Le risque de NC de préparation est donc élevé et la libération s'appuie sur l'utilisation de différents contrôles.

L'UBCO a opté pour deux types différents. Quand il est techniquement réalisable, toute préparation passe au contrôle analytique. L'Unité est munie d'un QCRx®. Cette technique se base sur les propriétés d'absorption RAMAN et UV-visible. Il n'est malheureusement pas applicable pour toutes les préparations (volume final < 40 mL, molécules dont les propriétés physico-chimiques ne permettent pas cette analyse). En

cas de NC analytique, il existe un algorithme décisionnel afin de valider ou non le contrôle analytique de la préparation. Pour les autres préparations, l'unité réalise un DCV. Nous pouvons prendre l'exemple des molécules expérimentales pour lesquelles il n'est pas possible d'utiliser les restes de flacon. L'indisponibilité de flacon empêche la réalisation d'une gamme d'étalonnage et donc une possibilité de contrôle analytique. En outre, tout DCV doit être tracé sur la fiche de fabrication. Toute personne validant une étape doit renseigner son action dans la fiche de fabrication dématérialisée. Pour cela, chaque personne possède un badge avec un code barre permettant de s'identifier lors du contrôle. Ce système de scan permet de se conformer aux modalités de contrôle et de traçabilité recommandés par les BPP (1). A ces deux contrôles, s'ajoute une vérification finale au laboratoire de contrôle, y sont contrôlés l'étiquetage, la tubulure et la cohérence vis-à-vis de la fiche de fabrication. Une ultime vérification de l'adéquation entre l'étiquette et la fiche de fabrication assure la conformité de la préparation.

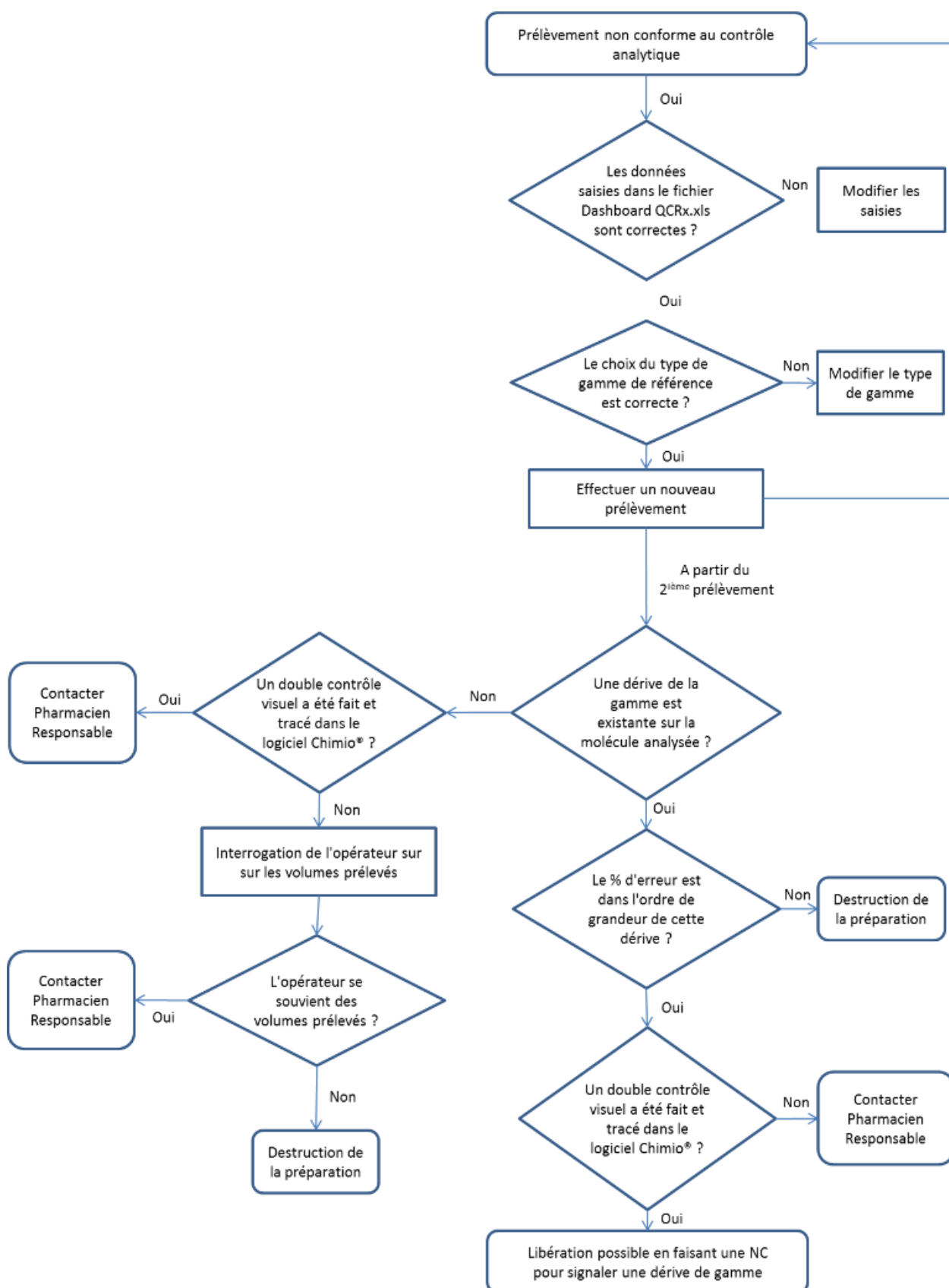


Figure 3-Logigramme de libération des préparations en post contrôle analytique au sein de l'UBCO

g. L'identification des risques à l'UBCO

La certification ISO9001 impose à l'Unité le suivi de ses indicateurs qualité. En 2022, une cartographie des risques de l'Unité a été remise à jour. L'objectif était de qualifier chacune des activités (Annexe 1). Ce travail a été réfléchi en brainstorming entre les pharmaciens de l'Unité et la technicienne qualité. Le but était d'identifier tous les risques en discutant leur criticité. Ce paramètre a pris en compte la gravité, la probabilité et la maîtrise potentielle de ce risque. Chaque risque a pu être associé à un impact dont la nature peut être diverse (Organisationnelle, Financier ou Patient). Les processus suivis ont été :

- Des processus métiers : prescription, réalisation de la préparation, libération et livraison.
- Des processus supports : achat et approvisionnement, ressources humaines et ressources matérielles
- Des processus de stratégie : Management de la Qualité

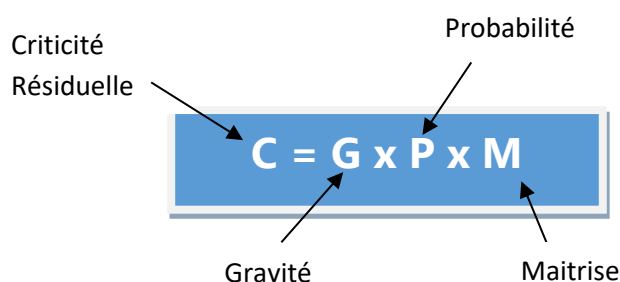


Figure 4-Formule de calcul de la criticité résiduelle

Probabilité			Gravité			Maîtrise		
Score			Score			Score		
P1	0,5	<1 fois/an	G1	1	Sans effet visible sur la santé	M1	0,5	Risque Maîtrisé
P2	1	1 fois par an	G2	2	Effets visibles mais faibles sur la santé	M2	0,8	Risque partiellement maîtrisé
P3	2	1 fois /mois	G3	3	Effets graves sur la santé mais réversibles	M3	1	Risque non maîtrisé
P4	3	1 fois / sem.	G4	4	Effets graves sur la santé irréversibles, menace du pronostic vital, décès			

Tableau 5-Matrice des scores de gravité, de probabilité et de maîtrise

Sur l'ensemble des processus de la cartographie, 7 de ces risques peuvent être concernés par la mise en place d'un contrôle vidéonumérique. Mais celui-ci n'est cité

que dans deux risques. Les étapes du processus de fabrication concernées sont le contrôle analytique et la libération pharmaceutique.

Activité	Risques	Causes	Conséquences	Impact	Fréquence	Gravité	Maîtrise	Criticité	Opportunité
Libération Pharmaceutique	Libération d'un produit non conforme par absence de contrôle	Panne analyseur		Patient	0.5	4	0.8	1.6	DRUGCAM®
Libération Pharmaceutique	Libération d'un produit non conforme par absence de contrôle	Oubli de contrôle visuel		Patient	2	4	0.5	4	
Libération Pharmaceutique	NC de fabrication détectée après libération avec conséquence patient	Défaut de détection	Libération d'un produit non conforme	Patient	1	4	0.8	3.2	Paramétrage Chimio tubulure par UF
Libération Pharmaceutique	NC de fabrication détectée après libération avec conséquence patient	Défaut de détection	retard	Organisationnel	2	2	0.5	2	
Contrôle analytique de la préparation	Analytique non réalisable et non prévu	Panne analyseur	Préparation détruite car conformité non vérifiable	Organisationnel/ Financier	0.5	2	0.5	0.5	
Contrôle analytique de la préparation	Contrôle analytique non conforme	Non application de la fiche de fabrication ou dérive analyseur	Perte financière	Financier	3	2	0.5	3	
Contrôle Visuel de la préparation	Oubli de contrôle	Facteur humain	Production d'un produit non-conforme	Patient	3	2	0.5	3	DRUGCAM®

Tableau 6-Extrait de la cartographie des risques de 2022

C. L'UPCO, une unité comparable à l'UBCO

1. Présentation de l'UPCO

Les différents sites Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) se répartissent sur trois établissements : Purpan, Rangueil et Oncopôle.

Le site de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse –Oncopôle (IUCT-O) est l'un de ces trois sites et regroupe des spécialités CHU et OCR.

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'IUCT-O est responsable de la gestion des traitements anticancéreux (injectables et per os) pour tous les sites IUCT qu'ils appartiennent au CHU ou à l'Oncopôle Claudius Regaud (OCR).

Deux unités certifiées ISO9001 version 2015 se distinguent au sein de cette PUI :

- L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) est une unité spécialisée où se déroulent des activités essentielles de validation, de préparation d'anticancéreux, ainsi que de libération et de dispensation. Cette unité rassemble une équipe composée de 22 équivalents temps plein (ETP) préparateurs en pharmacie, de pharmaciens et d'internes. Les préparations sont effectuées dans 4 isolateurs JCE® équipés de deux postes de travail chacun. En 2022, l'UPCO a réalisé une production totale de 111 245 préparations injectables, dont 19 198 étaient automatisées grâce à deux automates dédiés. L'un de ces automates permet d'obtenir des doses standardisées, tandis que l'autre se spécialise dans la préparation de diffuseurs de fluorouracile et de poches fractionnées de ganciclovir.
- L'Unité des Essais Cliniques (UEC) est une unité spécialisée où se déroulent des activités essentielles de validation, de préparation d'anticancéreux issues de la recherche clinique, ainsi que de libération et de dispensation. Cette unité rassemble une équipe composée de préparateurs en pharmacie, de pharmaciens et d'internes. Les préparations sont effectuées dans un isolateur et PSC. En 2022, l'UEC a réalisé 9656 préparations injectables.

Divers supports informatiques assurent la fonctionnalité et le suivi du circuit. Les validations médicale et pharmaceutique se font grâce au logiciel CHIMIO®. Ce LAP se décline en deux formats. Un format CHIMIO® WEB permet aux prescripteurs d'être assistés dans la prescription de protocole. Un autre, CHIMIO® LOURD, permet d'accéder à toutes les fonctionnalités notamment celle de la validation pharmaceutique. Produisant pour deux entités différentes, deux bases informatiques existent.

L'unité est certifiée ISO9001 impliquant une stratégie de suivi des NC. Les déclarations sont réalisées via une base Access. D'autres déclarations, concernant DC[®] ont lieu sur un support en ligne mise à disposition par EUREKAM[®]. Ces déclarations concernent l'ensemble des demandes faites à l'entreprise EUREKAM[®] : Achats de matériel, apprentissage de flacon, interventions autour de dysfonctionnements techniques...

2. Les contrôles en place à l'UPCO

Les modalités de contrôle de l'UPCO dépendent de la préparation. Pour les préparations faites à l'automate, les contrôles sont réalisés par gravimétrie. Un système de balance calibrée permet de peser avant et après préparation. Les poches de solvant sont positionnées sur des socles. Chaque socle est pucé et permet à l'automate de se guider dans les manipulations à réaliser. Dans l'automate, un montage de flacons et de socles, lui permet de réaliser les préparations. Toute étape de réalisation est paramétrée informatiquement à l'aide d'un logiciel relié aux balances calibrées. Les poches sont, dans ce cas précis, contrôlées par gravimétrie. En cas de NC du contrôle gravimétrique, les préparations à base de cytotoxiques seront détruites alors que les préparations à base d'anticorps seront contrôlées par High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Pour les préparations réalisées en isolateur, les contrôles sont réalisés à l'aide de DC[®] qui sera présenté dans la partie D. Une exception est la reconstitution des poches mères de ganciclovir qui sont contrôlées par HPLC.

D. DC[®], une alternative au DCV

1. Présentation de l'outil

DC[®] est né en 2012 suite à une expérimentation du CH de la Rochelle. Aujourd'hui l'outil s'est développé et connaît une expansion d'utilisation dans différentes unités en France. Le principe est un contrôle exhaustif des étapes critiques de la préparation par un système vidéonumérique. Il est compatible avec les isolateurs de l'UBCO de la marque EUROBIOCONCEPT[®]. Il fonctionne à l'aide de deux modules informatiques distincts :

- Le premier est DC[®] ASSIST. Il permet un contrôle *per process* de la préparation mais également une correction des erreurs en temps réel. Ces modules fonctionnent à l'aide d'un support matériel spécifique.
- Le second est DC[®] CONTROL. Il est destiné au contrôle *a posteriori*, permettant aux utilisateurs de visionner toute préparation déjà réalisée.

L'outil nécessite un aménagement des PSC ou des isolateurs. Le poste est muni d'un écran qui peut être positionné à l'extérieur de ou à l'intérieur de l'isolateur. Il est aussi muni d'une souris en matière adaptée au bionettoyage en Polyméthylacrylate de methyl (PMMA) et deux supports de présentation à la « caméra-vitrine ». Ces derniers sont positionnés face au manipulateur pour faciliter le contrôle. Le premier support est un support à visualisation focale classique. Il permet de vérifier les volumes dépassant les 3 mL. Dans le cas contraire, un socle plus petit s'adapte au-dessus activant ainsi la grande focale et permettant la vérification des plus petits volumes. Deux caméras annexes assurent la fonctionnalité basale du dispositif : une face au socle (caméra-vitrine), une autre disposée sur la face supérieure de l'isolateur ou encore sur la face latérale pour enregistrer l'intégralité de la manipulation.



- 1 : Ecran de Visionnage des étapes de déroulement de la préparation
- 2 : Socle et Caméra-Vitrine
- 3 : Caméra de visualisation latérale – Visualisation de la Préparation par le manipulateur

Figure 5-DC® et dispositifs de fonctionnalité de l'application au sein de l'isolateur

Le préparateur peut suivre la chronologie de la préparation sur DC® ASSIST. Une étiquette d'identification de la préparation ou un démarrage manuel dans DC® initie la préparation. L'interface permet la visualisation de la caméra vitrine au manipulateur, l'identification des flacons, de chaque volume de prélèvement et atteste du contrôle de chaque étape. La validation permet de déclencher l'affichage de l'étape suivante. Actuellement le scénario de préparation est formalisé par EUREKAM®. L'interface présente une chronologie adaptée aux données de la fiche de fabrication et des données que contient la base de données EUREKAM®. Le manipulateur dispose d'une liberté dans le choix des seringues. Les étapes de contrôle s'adaptent en fonction du matériel renseigné pour la manipulation.

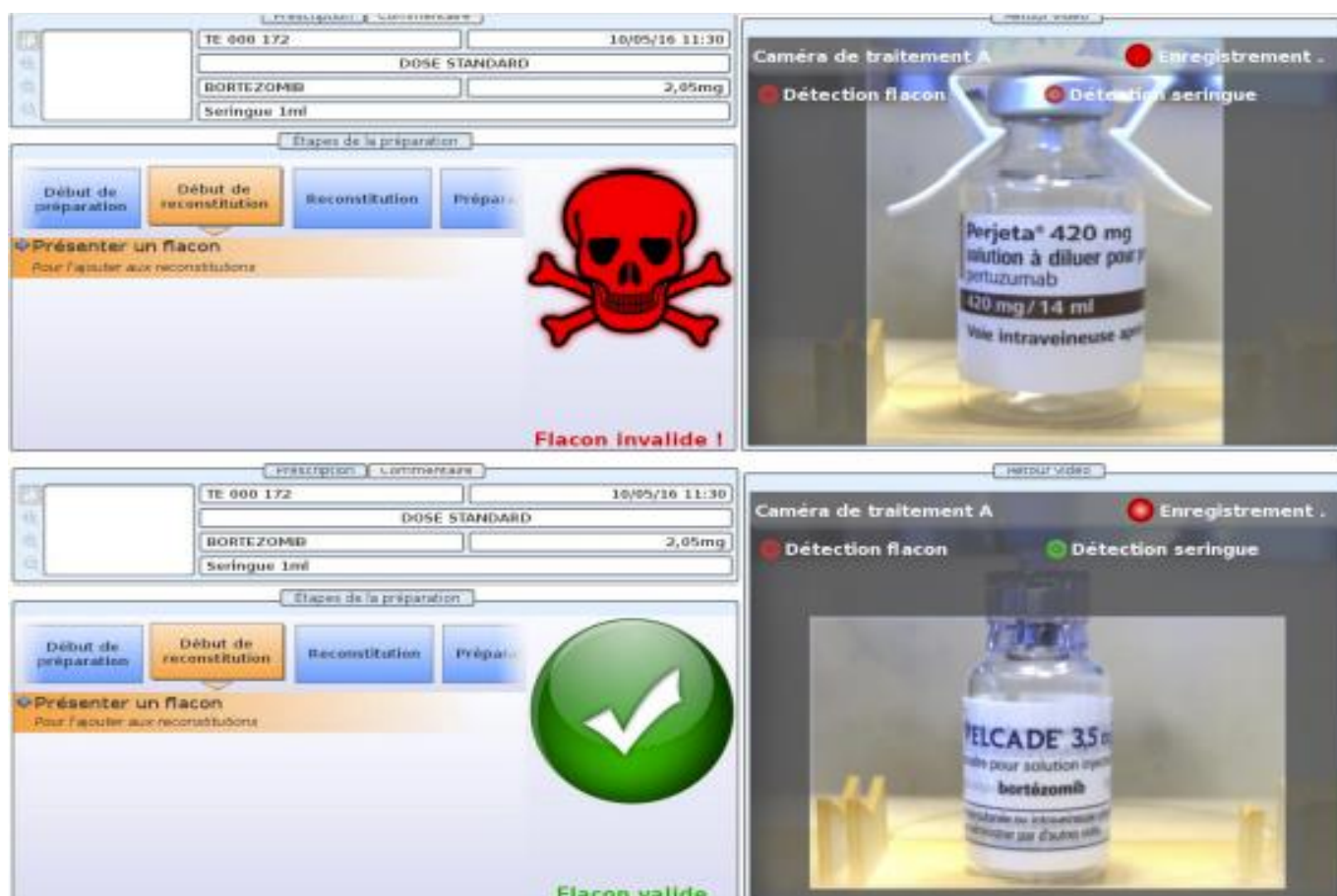


Figure 6-Étape de fabrication et contrôle du flacon



Figure 7-Étape de fabrication dans DC® et contrôle des volumes

2. Déroulé de la préparation

DC® permet de vérifier la conformité de la manipulation à la fiche de fabrication. L'outil impose un contrôle avant injection dans le conditionnement de dilution (quand la seringue est pleine) et après injection dans le conditionnement de dilution (quand le volume est nul). Dans certaines chronologies de préparation, le préparateur peut se retrouver bloqué (exemple : la chronologie propose l'utilisation d'un reliquat non nécessaire). Il peut se retrouver face à des anomalies de reconnaissance du flaconnage ou du volume. Un système d'indexation permet d'enregistrer une photographie attestant la validation d'une étape. Nous pouvons prendre l'exemple du cas de la reconstitution des poches de ganciclovir (CYMEVAN®). Les flacons ne sont pas reconnus et donc l'indexation de chaque flacon est nécessaire afin de valider la préparation.

À la fin de la préparation, il existe différents statuts qui sont :

- « Terminée » sur fond bleu indiquant la validité de chaque étape de la chronologie de préparation
- « Terminée » sur fond orange indiquant qu'une indexation manuelle a été faite et qu'une étape doit encore être vérifiée
- « Mise en quarantaine » sur fond rouge. Une préparation a été identifiée comme suspecte d'être NC. Ce statut permet au pharmacien de prendre le temps de décider ou non de sa validité finale ou des actions à mettre en œuvre pour corriger les erreurs de manipulation.
- « Destruction » sur fond rouge. La préparation est reconnue comme NC. Et aucune étape ou aucun geste ne permet la correction de la NC.

Le tableau de bord récapitulatif du statut des préparations permet un visuel sur l'état des préparations.

L'outil a fait l'objet de différentes études depuis sa création. Nous pouvons citer l'étude de 2018 (5) de l'Institut Paoli-Calmette qui a montré la capacité de DC® à prévenir les erreurs. L'étude s'est basée sur l'analyse de 149 352 préparations réalisées. Les erreurs effectives ont été de différentes natures :

- L'erreur de dose (27,3%).
- L'erreur de scénario (non-respect des étapes de préparation 21,2%),
- L'erreur de solvant (nature/volume 10,7%) ou de dispositif utilisé
- L'erreur du choix du flacon (7,6%)
- L'erreur de volume de purge (3,6%)
- L'erreur de reconstitution (7,7%)

Parmi l'ensemble de ces non-conformités, DC® a pu en arrêter 93,3%. Il s'agit d'un outil majeur qui surpasse les capacités de contrôle de l'homme durant les contrôles visuels. L'étude conclut donc à la supériorité de l'outil vis – à-vis du contrôle humain.

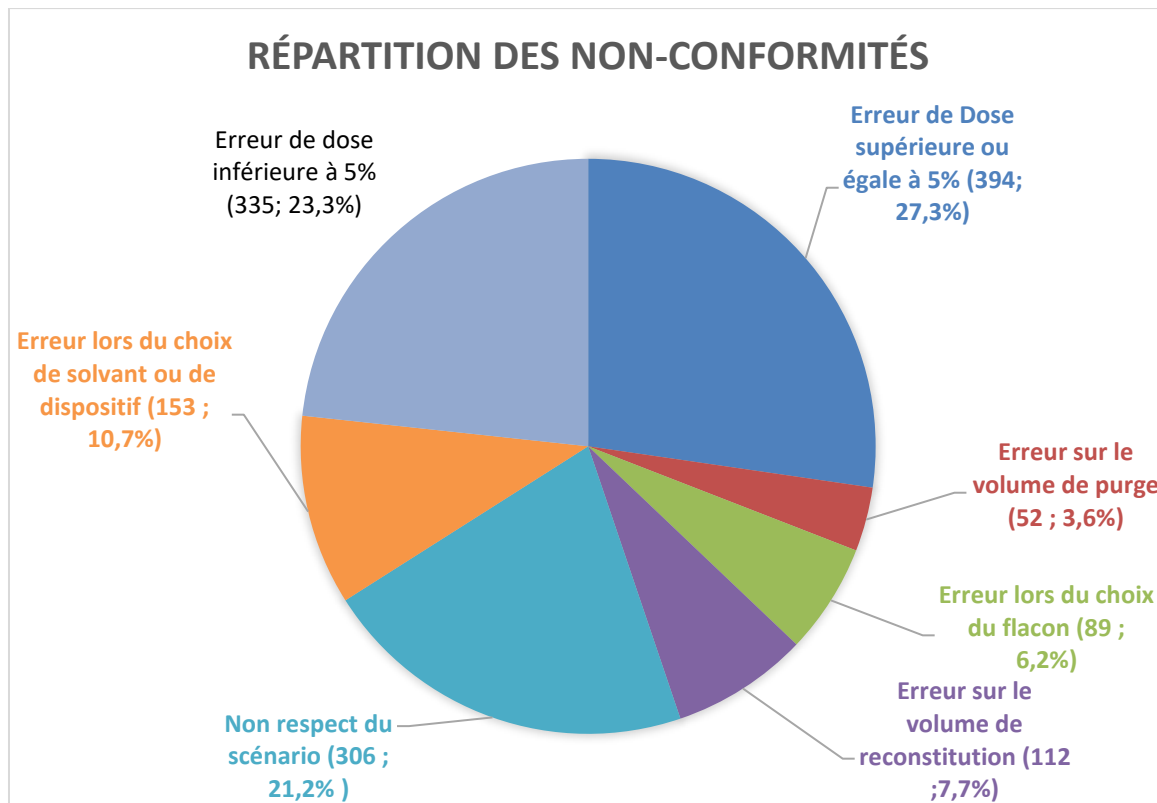


Figure 8-Répartition des non-conformités de préparation en 2018 à l'institut Paoli-Calmettes

Une supériorité du contrôle vidéonumérique vis-à-vis du contrôle visuel a été démontrée. Une étude de l'université de Poitiers a réalisé une analyse de 600 préparations. Il a été effectué une série de contrôles visuels puis de contrôle vidéo par DC®. Ont été notées 24 erreurs de volume lors du contrôle DCV (4%), 17 étant inférieurs et 7 supérieurs au volume réel, contre 1 seule erreur réalisée par DC® (0,17%). Il a été montré une supériorité de DC® dans la lecture des volumes face au DCV (6). Ces résultats nous amènent à penser qu'il s'agit d'une alternative fiable.

E. Problématique

Certains risques identifiés dans les processus de réalisation de la préparation, de contrôle et de libération, présentent des criticités perfectibles. Un axe d'amélioration potentiel serait la mise en place d'une méthode de contrôle alternative. Cette dernière pourrait être le contrôle vidéonumérique et plus précisément l'outil DC®. Le projet nécessite une anticipation de l'impact de son installation et de sa mise en place. Cela

implique une étude des risques engendrés par l'outil sur le fonctionnement et l'organisation. Afin de répondre à ces interrogations, un stage de 6 mois a pu être entrepris au sein de l'UPCO. Dans le cadre d'un interCHU, il a été possible d'avoir accès aux déclarations faites sur la plateforme mise à disposition par EUREKAM®.

Partie II : DRUGCAM[®] et évaluation de sa faisabilité au sein de l'UBCO

A. Introduction

L'activité de préparation de cytotoxiques est une activité présentant des risques. Au sein du CHU de Tours, l'Unité de Biopharmacie Clinique et Oncologie (UBCO) fait une revue régulière de sa cartographie des risques. En 2022, une mise à jour a eu lieu formulant les actions correctives à apporter à chacun des risques discutés et les possibles opportunités. Cette revue a permis l'identification de 88 risques. L'analyse de ces risques a permis d'identifier certaines activités comme critiques. Les activités identifiées comme critiques sont la préparation, le contrôle et la libération pharmaceutique. La littérature a ciblé de nombreuses fois ces étapes comme étant les plus à risque. En 1996, une étude d'E. Fynn démontre qu'il persiste près de 9% d'erreurs de diverse nature durant la phase de réalisation de la préparation (3). Dans l'unité, le double contrôle visuel (DCV) est un des moyens de sécuriser la préparation de certaines chimiothérapies. Il n'est cependant pas satisfaisant et ne prévient pas de toute non-conformité (NC). D'autres outils de contrôle existent (contrôle vidéonumérique, gravimétrie...). La mise en place d'un nouveau modèle de contrôle peut comporter des avantages mais aussi un certain nombre de limites. Il est ainsi nécessaire de les identifier afin d'anticiper la mise en place de l'outil. Un semestre en immersion au sein de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPôle (IUCT-O) a été fait dans l'objectif de répondre à trois questions :

- Quelles sont les nouveaux risques engendrés par sa mise en place ?
- L'outil est-il acceptable pour l'unité sur le plan technique ?
- Quel est l'impact de DRUGCAM[®] (DC[®]) sur les points critiques de la cartographie des risques de l'UBCO ?

B. Matériels et Méthodes

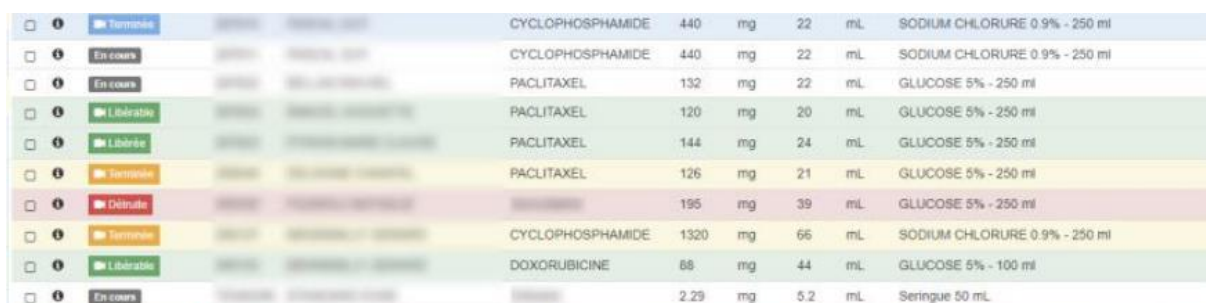
1. DRUGCAM[®], l'outil vidéonumérique

DC[®] est un outil de contrôle vidéonumérique. Cet outil nécessite un équipement particulier. Des caméras permettent à la fois un enregistrement vidéo du plan de manipulation et une captation photographique des volumes et des flacons présentés sur un socle dédié à cette utilisation.

Il existe deux modules de fonctionnement pour cet outil.

Le premier module est DC[®] ASSIST. Il permet alors un contrôle *per process* de la préparation mais également une correction des erreurs en temps réel. Ce module fonctionne à l'aide d'un support matériel spécifique. Une unité centrale est positionnée à l'extérieur du PSC ou de l'isolateur pour centraliser le fonctionnement du matériel (allumage écran, connexion souris...).

Le second module est DC[®] CONTROL. Il est dédié au contrôle *a posteriori*, et permet aux utilisateurs de visionner toutes les préparations déjà réalisées. Il permet également d'accéder à un tableau de bord des préparations renseignant l'état d'avancement de la préparation.



Statut	Préparation	Principe actif	Dosage	Unité	Volumétrie	Volume	Flacon	Conteneur
Terminée		CYCLOPHOSPHAMIDE	440	mg	22	mL	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	
En cours		CYCLOPHOSPHAMIDE	440	mg	22	mL	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	
En cours		PACLITAXEL	132	mg	22	mL	GLUCOSE 5% - 250 ml	
Libérable		PACLITAXEL	120	mg	20	mL	GLUCOSE 5% - 250 ml	
Libérable		PACLITAXEL	144	mg	24	mL	GLUCOSE 5% - 250 ml	
Terminée		PACLITAXEL	126	mg	21	mL	GLUCOSE 5% - 250 ml	
Libérable		DOXORUBICINE	195	mg	39	mL	GLUCOSE 5% - 250 ml	
Terminée		CYCLOPHOSPHAMIDE	1320	mg	66	mL	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	
Libérable		DOXORUBICINE	68	mg	44	mL	GLUCOSE 5% - 100 ml	
En cours			2.29	mg	5.2	mL	Seringue 50 mL	

Figure 9-Tableau de bord des préparations consultable dans DC[®] CONTROL

Au sein de l'UPCO et de l'Unité des Essais Cliniques (UEC), DC[®] est le moyen de contrôle libératoire pour l'intégralité des préparations. Ce dernier est installé sur 5 isolateurs et 1 Poste de Sécurité Cytotoxique (PSC) (10 postes de manipulations 8 à l'UPCO et 2 à l'UEC). DC[®] est interfacé avec CHIMIO[®]. Ceci permet à DC[®] ASSIST de générer une chronologie de fabrication à partir de données de CHIMIO[®]. Cette interface est le support du contrôle *per process*. L'initiation de la préparation se fait par présentation du datamatrix de l'étiquette. Et la finalisation est déclenchée, après la validation de toutes les étapes de fabrication, par la présentation de la même étiquette. À chaque étape, DC[®] présente les paramètres à vérifier (flacons, volumes prélevés...). *A posteriori*, l'ensemble des préparations peut être visionné grâce au module DC[®] CONTROL. Cela permet une aide substantielle à la libération pharmaceutique.

Historiquement, l'interface impose une certaine chronologie de fabrication. EUREKAM[®] (le fabricant de DC[®]) possède une base nationale dans laquelle se trouve l'ensemble des conditionnements de flacons reconnaissables mais également une base de chronologie de préparations préétablies. Depuis le début de l'année 2023, une nouvelle version est disponible permettant une autonomie du paramétrage des étapes de fabrication.

2. NC induites par DC®

La mise en place d'un nouveau contrôle nécessite l'anticipation des NC induites par la mise en place d'un nouvel outil de contrôle avant toute installation afin de maîtriser les risques potentiels. Son étude est un prérequis nécessaire. Il a été décidé de réaliser une étude *a posteriori* des NC d'une unité qui possède et utilise DC®. Cette unité est l'UPCO de l'IUCT-O.

À l'UPCO, il est possible de faire des déclarations et des demandes à l'entreprise EUREKAM® à l'aide d'un support en ligne. Un récapitulatif annuel de ces déclarations et demandes est rendu à l'unité. Ces interventions sont identifiées par EUREKAM® selon la nature de l'intervention (matériel camera, apprentissage flacon...). A partir de ces interventions et de ces déclarations, nous pouvons en prédire certaines NC. Ces dernières peuvent être classifiées en deux catégories : matérielle ou numérique. Il a pu être classifiées les déclarations selon leur fréquence et leur nature. Après avoir analysé l'ensemble des déclarations, nous pourrions discuter de l'impact de chacune sur le fonctionnement de l'UBCO.

3. Acceptabilité de l'outil

La mise en place d'un outil implique une étude de son acceptabilité et de son application au sein de l'unité. Ici l'axe d'étude est l'impact de DC® sur les temps de préparation. L'UBCO contractualise avec les services clients un délai limite de mise à disposition de la préparation après la validation médicale ; Celui-ci est de 1h. De façon mensuelle, le délai de mise à disposition des préparations est un indicateur suivi et analysé.

Ainsi afin d'étudier l'acceptabilité de DC® au sein de l'UBCO, nous avons analysé l'impact de DC® sur le temps de préparation. Pour cela, il a fallu comparer les modalités de préparation à Tours et à Toulouse. Les temps mesurés devront s'affranchir des différences éventuelles entre les deux sites. À Toulouse, les résultats sont issus d'une extraction de la base de données DC® CONTROL. Des moyennes et intervalle de confiance à risque $\alpha = 5\%$ pour chacune des molécules étudiées. À Tours, les temps sont obtenus en chronométrant le temps de réalisation des préparations.

C. Résultats

1. Étude des déclarations du recueil EUREKAM®

EUREKAM® a rendu compte du recueil de déclarations en 2022. 37 ont pu être classifiées. Certaines sont numériques qui touchent à la technique de reconnaissance ou encore aux interfaces de DC® sont :

- La préparation bloquée dès fermeture de postes (17 déclarations soit 45,9%) :

L'extinction subite de l'unité centrale a entraîné une perte de données numériques. Au moment de rallumer l'unité centrale, la préparation n'est plus accessible et la récupération des données de la fiche de fabrication en cours n'est pas possible.

- Le flaconnage non reconnu lié à une anomalie d'apprentissage (10 déclarations soit 27,1%) :

Il a pu arriver que la base nationale de DC® n'ait pas connaissance de certains flaconnages. Il a ainsi fallu demander une intervention à EUREKAM® de façon à réaliser cet apprentissage.

- Non-reconnaissance du matériel par DC® (2 déclarations soit 5,4%):

Certains petits volumes ont la problématique de ne pas être bien reconnus par la caméra vitrine ; Certaines seringues n'ont pas été référencées dans l'interface et donc leur utilisation nécessite une intervention d'EUREKAM® pour la réalisation du référencement

- Les anomalies d'interfaçage DC®/CHIMIO® ont été notifiées (2 déclarations soit 5,4%) :

Des sauts d'interface DC®/CHIMIO® ont eu lieu provoquant une non génération de la fiche de fabrication dans DC® ASSIST.

- Une autre anomalie numérique (1 déclaration soit 2,7%) :

Une chronologie de préparation non conforme au mode opératoire attendu a été signalée. Une demande de retrait de volume était trop tardive dans la chronologie de fabrication.

Les déclarations relatives au matériel sont

- Le matériel est défectueux (4 déclarations soit 10.8%) :

2 anomalies de caméras ont été répertoriées, 2 souris ont dû être recommandées.

- Une contamination chimique de l'équipement (1 déclaration soit 2,7%):

Lors d'une étude de prélèvement des surfaces de l'isolateur, il a pu être noté que les taux de contamination des socles DC[®] étaient supérieurs aux taux de cytotoxiques des autres points de prélèvement.

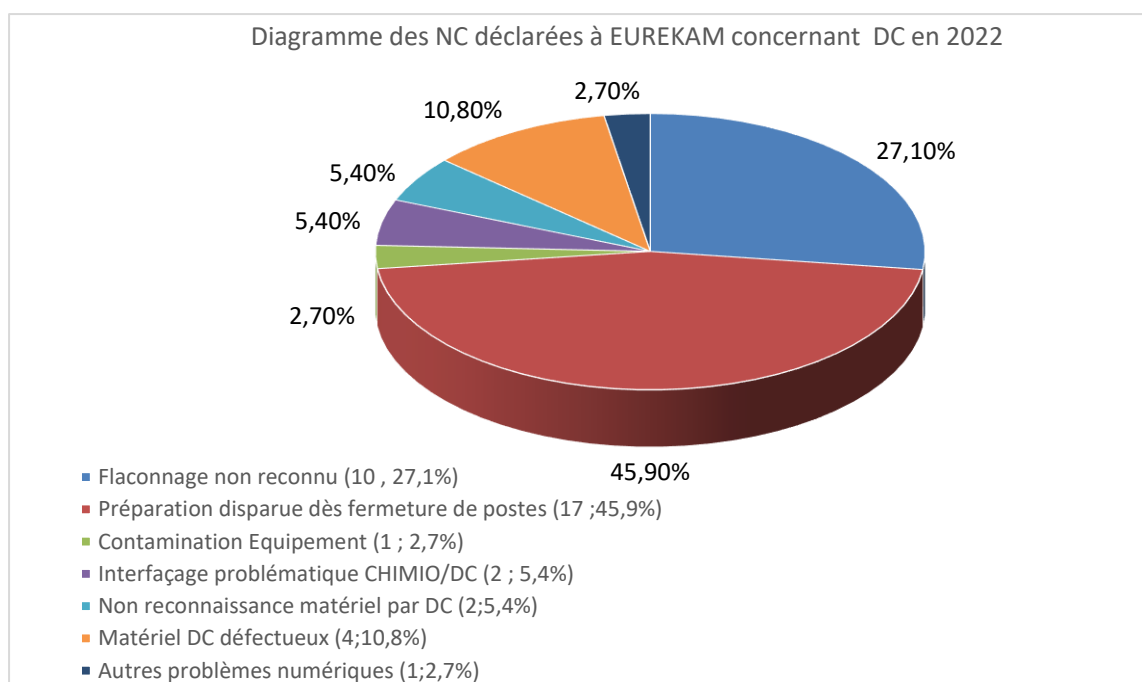


Figure 10-Répartition des déclarations à EUREKAM® en 2022

2. Étude de l'acceptabilité de l'outil

Afin de comparer les temps de préparation entre les 2 unités, il a fallu identifier les modalités de préparations des 2 unités que ce soit en termes d'équipement, de dispositifs médicaux, d'ergonomie ou de contrôle.

L'ensemble des résultats est regroupé dans un tableau comparatif.

	UBCO	UPCO
Équipement		
Poste de Travail	Isolateur	Isolateur
Écran de visionnage Fiche de Fabrication	Oui face au préparateur	Oui face au préparateur
Disposition Stérilisation	En latéral du plan de travail	En latéral du plan de travail
SAS de sortie	En latéral du préparateur	En latéral du préparateur
Matériel		
Seringues	Différents volumes (1-3-5-10-20-30-50 ml)	Différents volumes (1-3-5-10-20-30-50 ml)
Marque Seringue	Seringue BD®	Seringue BD®
OpaBAG	Oui (posé en isolateur)	Non (posé en service)
Tubulure	Connect set avec filtre/sans filtre	Connect set sans Filtre
Préparation		
Purge Tubulure	Oui	Oui
Vial pour Analyseur	Oui	Non
Emballage	Oui	Oui
Spike/Aiguille	Spike ou Aiguille	Spike

Tableau 7-Comparaison des modes de préparations de l'UBCO et de l'UPCO

Ainsi la réalisation des mesures de temps à l'UBCO ne doit ni prendre en compte le temps de prélèvement du vial (si nécessaire) ni le temps de pose du sachet opaque. Les consignes de mesure ont été de commencer la mesure au moment du premier contrôle étiquette et de la stopper à la pose de la première étiquette sur la préparation. Les temps de préparations de l'UPCO ont été calculés à partir de préparations qui ne présentent pas de NC suite au visionnage des vidéos.

Un temps moyen de prélèvement de l'échantillon a été calculé à partir de 25 mesures de ce temps. Le résultat moyen obtenu est de 36.95 s, arrondi à 37s. Ensuite cette valeur a été retranchée de chaque temps de préparation dont le contrôle est fait à l'aide du QCRx®.

Nous avons ensuite cherché à savoir si le temps de préparation à l'UBCO était comparable au temps de préparation de l'UPCO. Pour cela, nous avons calculé les moyennes ainsi que l'intervalle de confiance (avec risque $\alpha = 5\%$). Les molécules retenues pour la comparaison sont : la doxorubicine, la gemcitabine, l'atezolizumab, l'etoposide, la cisplatine, le durvalumab, l'oxaliplatine et la carboplatine.

	Temps de préparations de l'UBCO (min : sec)	Moyenne des temps de préparation à l'UPCO (min : sec)	IC _{95%} des temps de préparations à l'UPCO (min : sec)	Nombre de préparations chronométrées à l'UPCO
Cisplatine	2 : 43	3 : 12	[0 : 50 ; 4 : 54]	6
Etoposide	1 : 07	2 : 28	[- 1 : 23 ; 6 : 21]	3
Gemcitabine	8 : 00	1 : 53	[1 : 27 ; 2 : 18]	4
Durvalumab	4 : 10	3 : 24	[-21 : 09 ; 27 : 23]	2
Oxaliplatine	1 : 47	2 : 12	[0 : 58 ; 2 : 57]	4
Carboplatine	1 : 50	2 : 44	[2 : 24 ; 3 : 25]	6
Atezolizumab	3 : 01	2 : 23	[-0 : 38 ; 5 : 24]	4
Doxorubicine	2 : 11	2 : 20	[1 : 45 ; 3 : 17]	6

En vert : Résultat de UBCO dans IC_{95%} de UPCO

En jaune : Résultats de UBCO supérieure à la valeur extrême de l'IC_{95%}

Tableau 8-Comparaison des résultats de temps de préparation entre l'UBCO et l'UPCO

Pour 7 des molécules étudiées, les temps de préparation à l'UBCO ne sont pas significativement différents de ceux de l'UPCO. Pour 1 molécule, le temps est différent et plus long à l'UBCO.

D. Discussion

1. Étude des déclarations du recueil EUREKAM®

a. Recueil des déclarations à EUREKAM® et risques induits par DC®

Nous allons reprendre et discuter les typologies de déclarations enregistrées dans le recueil de 2022 afin de les analyser sous le prisme de l'UBCO.

- Le recueil de déclarations identifie la difficulté de reconnaissance des flacons ne présentant pas de datamatrix. Cela peut être dû soit à une carence de données dans la base nationale DC® soit lié à un nouvel étiquetage ou l'utilisation d'un nouveau produit. À l'UBCO, tout flacon, ne présentant pas de datamatrix, est réétiqueté à la réception du produit. Le réétiquetage se fait par apposition d'un datamatrix sans dissimuler l'étiquette du flacon. Ainsi l'apposition du datamatrix permet de s'affranchir des variations d'étiquetage du conditionnement et de reconnaître systématiquement le flaconnage. Concernant les nouveaux flacons, l'apprentissage est une étape obligatoire pour EUREKAM® d'enrichissement de la base de données nationale. Sans cette étape, tout nouveau flacon, ou tout nouveau datamatrix ne peut être reconnu et validé. Cependant la pratique de réétiquetage permettrait une

anticipation de cet apprentissage et d'une assurance de la reconnaissance du flacon au moment de la préparation.

L'étude n'identifie pas cette NC mais il existe également des flacons dont les étiquettes présentent une reconnaissance aléatoire. Selon l'étude des NC menée au CH de Melun, il existe 14,5% de risques supplémentaires que les flacons sans datamatrix ne soient pas reconnus. (7). Le réétiquetage semble être une possibilité de s'affranchir de ce risque.

- La fermeture précoce des postes informatiques avait engendré une perte numérique de la fiche de fabrication. En effet, des épisodes de surchauffe des unités centrales ont induit une interruption du fonctionnement des unités centrales. Lors des interventions, EUREKAM® a permis à l'UPCO de récupérer rapidement la fabrication en cours. À noter que par le logiciel CHIMIO®, la préparation reste à l'étape « en cours de préparation ». Après un changement de l'équipement informatique, le problème ne s'est plus reproduit. Cependant le risque n'est pas nul et représente une menace potentielle pour l'UBCO au regard du volume de la production et de l'usage soutenu du matériel.
- La contamination chimique du matériel est une problématique identifiée au sein des unités de production. Des analyses de contamination cytotoxiques ont pu être réalisées à Tours et à Toulouse (8). Les analyses de Toulouse ont démontré une contamination accrue des socles DC®. La maîtrise de ce risque nécessite une formation des préparateurs au bon respect des procédures de protection mise en place au sein de l'unité (l'apposition de la compresse sur les socles DC® avant le contrôle vidéo des flacons, des seringues et des volumes) et des procédures spécifiques de bionettoyage. Ces dernières doivent être adoptées (nettoyage quotidien à l'eau distillée des socles, puis nettoyage hebdomadaire en sortie de l'isolateur).
- Les anomalies d'interfaçage empêchant le retour d'information vers CHIMIO® sont rares et nécessite une intervention d'EUREKAM®. Elles se sont toutes soldées par une résolution du problème à l'IUCT-O. Ces interventions se font par accès à distance.
- Les dysfonctionnements de reconnaissance des volumes par DC® sont des anomalies connues. Les petits volumes présentent des difficultés à la validation. Une étude (7) de certaines NC, portant sur 17 214 préparations contrôlées en 2017, s'est tenu au CH de Melun. 70% des erreurs de détections des seringues sont des faux négatifs (volume correct mais reconnaissance impossible) et concernent plus particulièrement des seringues de moins de 10 ml. EUREKAM® n'a pas encore apporté de solution à ce problème. Ceci représente une vraie limite à l'implantation

du dispositif au sein de l'UBCO. L'intérêt de DC[®] est notamment de pouvoir réaliser le contrôle des préparations de petits volumes (seringues sous-cutanées, préparations pédiatriques...).

b. Les limites de l'étude

	®
Biais d'évaluation	Anomalies non prises en compte par absence de déclaration
Biais de temporalité	La durée de l'étude est trop courte. Certains risques ne peuvent s'observer qu'une fois par an ou moins d'une fois par mois.

Tableau 9-Limites de l'étude des risques induits par DC[®]

2. Étude de l'acceptabilité de DC[®]

L'outil ne semble avoir aucun impact sur les temps de préparation. En effet, il n'a pas démontré de supériorité comme nous aurions pu nous y attendre devant l'intervention d'une personne extérieure et induire une augmentation du temps de préparation. Les effectifs des échantillons respectifs de chaque préparation restent faibles et pourraient biaiser l'analyse. De plus, les préparations qui sont systématiquement contrôlées en DCV ne semblent pas subir d'impact de l'installation de DC[®].

En outre, la valeur du temps de préparation de la gemcitabine à l'UBCO doit sûrement être due à une erreur de chronométrage car rien ne justifie cette différence de temps de préparation entre les deux unités.

Cette étude mériterait d'être reconduite sur un temps plus long et avec un plus grand nombre de préparations notamment des préparations qui ne sont pas soumis au contrôle analytique. En outre, peu de préparations sont faites par spike. Il était donc difficile d'obtenir beaucoup de résultats en maintenant les similitudes de préparation entre les 2 unités. Par convenance et pour maintenir une démarche similaire pour chaque préparation, il a été voulu une comparaison d'un unique résultat d'un temps de préparation l'UBCO par molécule à une cohorte de résultats de l'UPCO. Cela mériterait de renouveler l'étude afin d'obtenir plus de résultats et de réaliser une comparaison de moyennes.

Au centre Henri Becquerel, en 2019, il a été démontré la supériorité de DC[®] dans ce domaine (9). 5 268 préparations ont été étudiées. Les paramètres étudiés ont été le gain de temps de préparation par type de préparation :

- Pour les préparations sous forme de seringues sans reconstitution de flacons, un gain de 2min 39s

- Pour les préparations sous formes de seringues avec reconstitution du flacon, un gain de 2 min 46s
- Pour les préparations sous forme de poches sans reconstitution de flacons, un gain de 1min 40s
- Pour les préparations sous forme de poches avec reconstitution de flacons, un gain de temps de 1min 30s.

3. Impact de DC® sur la cartographie des risques de l'UBCO

Le fonctionnement de DC® a un impact sur certains risques identifiés dans la cartographie des risques de l'UBCO. Ces risques concernent surtout les activités de réalisation de la préparation et de libération pharmaceutique. Nous pouvons donc penser que certaines criticités pourront évoluer favorablement. Nous pouvons formuler les hypothèses suivantes

- DC® suit la fiche de fabrication préalablement validée pharmaceutiquement. Une étape ne peut pas être faite sans que la précédente ne soit validée. L'oubli de contrôle ne peut théoriquement pas se produire dans cette configuration. Les scores de fréquence et de maîtrise devraient alors être revus.

Activités	Risques	Causes	Conséquences Potentielles	Probabilité	Gravité	Maîtrise	Criticité
Contrôle visuel de la préparation	Oubli de Contrôle	Facteur humain	Production d'un Produit Non Conforme	3 ➡	2	0.5 ➡	4.8
Libération Pharmaceutique	Libération d'un produit non conforme par absence de contrôle	Oubli de Contrôle visuel		2 ➡	4	0.5 ➡	4

Tableau 10-Évolution de la criticité du risque d'oubli de contrôle libération

- Le contrôle analytique est réalisé sur près de 65% des préparations en 2022 à l'UBCO. Un des risques identifiés de la cartographie est la NC du contrôle. L'impact de DC® sur les risques de non suivi de la fiche de fabrication ou de dérive de l'analyseur dépend de sa place dans l'unité. En effet, deux *scenarii* sont possibles :
 - Soit DC® est mise en place pour l'ensemble des préparations. Pour ce premier cas, la mise en place de DC® permettra de diminuer les erreurs *per process* et probablement de diminuer les NC analytiques. En parallèle, DC® pourrait permettre une détection précoce des dérives de gamme observées avec le QCRx®.

- Soit DC[®] n'est réservé qu'aux préparations non analysées par le QCRx[®]. Dans ce second cas, il n'y aura aucun impact sur ces risques.

Activités	Risques	Causes	Conséquences Potentielles	Probabilité	Gravité	Maitrise	Criticité
Contrôle Analytique de la préparation	Contrôle analytique non conforme	Non Application de la fiche de Fabrication ou dérive de l'analyseur	Perte Financière	3 ➡	2	0.5	3
Contrôle analytique de la préparation	Contrôle analytique non conforme	Panne Analyseur	Préparation détruite car conformité non vérifiable	0.5 ➡	2	0.5	0.5

Tableau 11-Évolution de la criticité du risque de contrôle analytique non conforme

- De par sa fonction, l'assistance vidéonumérique permet d'arrêter toute erreur observée par la caméra. Elle pourrait notamment être utilisée pour réaliser une validation *per process* des particularités de la préparation qui ne concernent pas la dilution ou le retrait de volume (validation de la tubulure, validation des particularités des essais cliniques...). En effet, une des opportunités serait d'ajouter une étape supplémentaire du contrôle de la tubulure de la préparation. L'apposition d'un datamatrix sur le conditionnement de la tubulure pourrait permettre la reconnaissance du DM. Ce contrôle serait une garantie de la pose de la bonne tubulure. Cette maitrise est dépendante de la place choisie pour l'outil dans le contrôle. S'il n'est réservé qu'aux préparations n'étant pas contrôlées analytiquement par QCRx[®], DC[®] ne permet pas une vérification de l'ensemble des préparations et donc une exhaustivité des contrôles.

Activités	Risques	Causes	Conséquences Potentielles	Probabilité	Gravité	Maitrise	Criticité
Libération Pharmaceutique	NC de fabrication détectée après libération avec conséquences patients	Défaut de détection	Libération d'un produit Non Conforme	1 ➡	4	0.8 ➡	3.2
Libération Pharmaceutique	NC de fabrication détectée après libération sans conséquence patients	Défaut de détection	Retard	2 ➡	2	0.5 ➡	2
Libération Pharmaceutique	Libération d'un produit non conforme par absence de contrôle	Panne de l'Analyseur		0.5 ➡	4	0.8 ➡	1.6

Tableau 12-Évolution de la criticité du risque de NC de fabrication détectée après libération avec conséquences patients

E. Conclusion

DC[®] semble être une alternative intéressante au DCV en place de l'UBCO. Les risques ont pu être identifiés et donc de nature différente.

Ils peuvent être :

- techniques liés à une anomalie de la technologie (interfaçage interrompu, extinction subite de l'unité centrale, non reconnaissance du flacon, ...)
- matériel (panne de souris, caméras non fonctionnelles)
- lié au non-respect de l'environnement de manipulation.

La résolution de certaines anomalies passe par une intervention d'EUREKAM[®] à distance (ex : anomalie d'interfaçage), par la formation et le suivi qualité (ex : apposition de la compresse sur le socle DC[®], l'enregistrement de la purge de la tubulure). L'évolution de la technologie pourrait apporter une sécurité supplémentaire à ces étapes. Les unités pourraient avoir plus d'autonomie dans la conception des modes opératoires. En ajoutant le contrôle de la conformité de la tubulure ou en modifiant la chronologie des étapes de préparation, l'unité pourrait limiter les erreurs de préparation en lien avec les modes opératoires établis.

Bien que l'outil permette une sécurisation de certaines étapes et pourraient avoir un impact positif sur l'ensemble des processus de préparation, de contrôle et de libération, l'outil ne se suffit pas à lui-même et n'apporte pas de maîtrise complète des risques. Certaines NC de fabrication ne sont pas détectables par l'outil qui ne peut pas se substituer à l'acte de libération pharmaceutique.

L'approche qualité pourrait être l'opportunité de suivre certaines pratiques. Des audits flashs seraient l'occasion d'établir un suivi du respect des procédures sur une étape précise ainsi que son évolution dans le temps.

Les mesures des temps de préparation ont démontré qu'il n'y avait aucun impact ni positif, ni négatif de DC[®]. Cependant cette étude est très limitée par le faible nombre de mesures effectuées. La littérature montre une supériorité de l'outil vis-à-vis de ce paramètre. Cette étude pourrait être réitérée en prenant en compte les limites évoquées afin d'affiner les résultats.

En outre, bien qu'il ait pu être évalué une acceptabilité technique, il n'a pas encore été analysé « l'acceptabilité humaine ». Il serait intéressant d'envisager un outil d'analyse de l'impact de la mise en place de DC[®] sur le personnel. La problématique des troubles musculo-squelettiques est connue au sein des unités de préparation des cytotoxiques. L'opportunité d'ouvrir une étude multicentrique, des indicateurs de santé au travail et d'état psychologique serait l'occasion de réaliser une comparaison entre deux cohortes

de préparateurs : ceux qui utilisent DC® et ceux qui ne l'utilisent pas. Afin de compléter l'étude de faisabilité, une étude des coûts de l'outil permettrait de faire un bilan des économies réalisées et des investissements encourus.

Partie III : Perspectives d'études, coûts et défis d'organisation

A. Impact de l'installation de DC® sur le manipulateur au long terme

Aucun des outils utilisés ne permet de rendre compte des contraintes physiques et physiologiques sur le manipulateur. Une des perspectives serait de réaliser une étude plus large afin d'évaluer l'impact à long terme d'un tel outil sur le personnel.

Cette étude pourrait prendre forme d'un questionnaire. Le but serait de comparer deux cohortes de préparateurs, une qui a connu les contrôles sans DC® et une qui a connu les contrôles avec DC®. Ce dernier pourrait être divisé en deux parties. La première correspondrait à un questionnaire de satisfaction qui permettrait d'avoir une représentation des sentiments primaires des préparateurs en pharmacie hospitalière vis-à-vis de l'outil. Le questionnaire satisfaction contiendrait des interrogations permettant de rendre compte de l'assurance que peut avoir le préparateur envers l'outil. Elle se décomposerait en trois parties interrogeant chacune les thématiques suivantes : la Sécurité, la Formation, et l'Impression Générale. La seconde partie serait un questionnaire un peu plus spécialisé dans l'étude des TMS (Troubles Musculo-Squelettique) et de l'impact psychologique. La seconde partie interrogerait la Santé du préparateur.

Cette seconde partie peut s'appuyer sur deux référentiels :

- La méthode d'évaluation d'Analyse de la charge physique de travail de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (10)
- Le Questionnaire Santé Au Travail, INRS et Université Nancy (SATIN) (11)

Le premier outil est une étude de la surcharge de travail physique. La première phase est un repérage du risque lié à la surcharge physique puis une hiérarchisation de ces derniers. Les réponses sont obtenues à travers un questionnaire. Chaque question se rapporte à une thématique (Santé au Travail, Efforts Physiques, Dimensionnement...). Ces questions présentent un patron de réponses fermé. Un choix multiple est proposé. Cependant qu'une réponse convient à chaque question. La phase 2 est une analyse de la charge physique de travail. 5 indicateurs sont évalués : Efforts physiques, Dimensionnement, Caractéristiques temporelles, Caractéristiques de l'Environnement et l'Organisation. Pour chaque indicateur, une grille d'items est proposée. À chaque item, 4 niveaux de réponse sont prévus.

La combinaison des résultats est comparée à un référentiel qui permet de formuler une conclusion sur chaque indicateur.

Le second outil est le questionnaire SATIN. Il se présente sous forme d'un document de six pages comprenant 86 questions et réparties en 5 rubriques

1. Identification personnelle et professionnelle (11 questions)
2. Santé perçue (16 questions)
3. Exigences de travail et capacités (8 questions)
4. Perception et évaluation de l'environnement de travail (39 questions)
5. Appréciation générale du travail (4 questions)

Une cotation est prévue pour pouvoir formuler une conclusion à chaque rubrique.

B. Le devenir du DCV, la politique de libération pharmaceutique et la problématique de l'interfaçage DC[®]/CHIMIO[®]

Actuellement, à l'UBCO, le DCV est essentiellement effectué par des 5-AHU (5^{ème} Année de Pharmacie Hospitalo-universitaire). En effet, DC[®] permet de s'affranchir de toute la contrainte du contrôle visuel (mauvaise lecture, temps de mobilisation d'une tierce personne, étape non validée

Cependant il faut rester conscient que l'outil peut tomber en panne. De nombreuses causes peuvent engendrer une mise hors fonction de DC[®] (une panne matérielle, caméra non fonctionnelle, unité centrale non fonctionnelle, une anomalie d'interfaçage empêchant la transmission des données). Au vu de l'expérience de Toulouse, les pannes sont rares. Mais un système de contrôle alternatif doit subvenir dans ces cas et permettre le contrôle des préparations dont l'analytique n'est pas possible.

Le maintien de compétences est une nécessité pédagogique. La formation au DCV est donc un prérequis essentiel.

DC[®] est interfacé avec le logiciel CHIMIO[®]. Ce dernier envoie les informations de la fiche de fabrication sur la base de données de DC[®]. DC[®] ASSIST génère ainsi une chronologie de fabrication adaptée aux informations du mode opératoire. La problématique, au sein de l'UBCO, est l'interfaçage avec le logiciel Oncosuite[®]. En effet, ce logiciel est l'acteur principal de la traçabilité de l'étape de libération pharmaceutique. Si DC[®] confirme que la préparation est conforme à la fiche de fabrication, alors Oncosuite[®] doit enregistrer que le contrôle est conforme. Dans le cas où l'une des étapes de DC[®] demande une validation pharmaceutique (visionnage de l'étape ou photographie) et que la décision finale est la non validation, celui-ci aboutira vraisemblablement à la destruction de la préparation. À l'instar de l'interface existante entre le logiciel du QCRx[®] et Oncosuite[®], il convient donc de travailler avec les 2 interlocuteurs (EUREKAM et l'éditeur du logiciel Oncosuite[®]) pour créer cette interface. Le résultat des contrôles effectués dans DC[®] pourrait donc prendre la place

du « Contrôle Visuel » actuellement tracé. Il faudra donc tenir compte de ce paramètre qui aura une répercussion financière dans l'aboutissement du projet.

C. DC® et la dépendance vis-à-vis d'EUREKAM®

Il a été vu que plusieurs incidents ont nécessité une intervention de la part d'EUREKAM. L'entreprise a mis en place différentes prestations ou outils à destination des utilisateurs comme :

- La Permanence d'aide à la résolution de problèmes techniques et numériques
- Le stockage des enregistrements des préparations
- Le recueil des NC majeurs et récapitulatifs des interventions

L'entreprise propose une nouvelle version de DC® donnant plus de droits à l'unité. Il sera ainsi possible de rédiger au sein de chaque unité les modes opératoires compliqués, à l'image de ceux pour la fabrication du blinatumomab, les essais cliniques et de prévenir les limites potentielles renseignées par les NC.

D. DC® et l'impact pharmaco-économique

Dans le cadre d'une installation de DC® à l'UBCO, il conviendra de s'interroger sur le nombre de postes à équiper. Celui-ci sera au maximum de 8. Cependant si DC® reste l'alternative pour les préparations qui ne peuvent pas être analysées, nous pouvons imaginer que l'installation d'un poste par isolateur serait suffisante en orientant les préparations sur ces postes. Compte tenu du coût, une montée en charge des équipements pourrait être envisagée.

De plus en plus, de centres se tournent vers la technologie DC®. La mise en place d'un poste DC® revient à installer le système d'enregistrement caméra, l'écran, l'unité centrale, les équipements de guidage informatique (clavier, souris). À Tours, des écrans sont déjà en place. La problématique de la compatibilité du matériel déjà installée se poserait au moment de la mise en route de l'outil. Hors marché Union des Hôpitaux pour les Achats (UniHA), le prix d'un poste varie entre 40500 et 42000 euros en fonction du nombre de postes à installer. À cela il faut envisager des coûts potentiels d'interfaçage DC®/Oncosuite®.

Il sera nécessaire d'anticiper d'autres coûts. L'usure du matériel semble aléatoire et est différent d'une unité à l'autre. Certaines ont le même matériel depuis plus de 5 ans. D'autres, comme l'IUCT-O, ont eu des anomalies de caméras dysfonctionnelles, ou des

souris qui ne fonctionnaient plus et donc des changements de matériel ont lieu régulièrement. Ainsi le coût annuel de remplacement des équipements est différent d'une unité à l'autre mais il ne doit pas être négligé.

E. DC[®] et la politique de libération pharmaceutique

Les possibilités d'installation sont restreintes. Les coûts et les politiques de libération imposent une réflexion autour de la place de DC[®] dans le processus de contrôle.

L'unité devra s'interroger sur la nécessité d'équiper tous les postes de la ZAC. Deux scénarios sont possibles. Soit DC[®] se destine au contrôle de toutes les préparations. (Scénario n°1). Soit DC[®] est réservé aux préparations non analytiquement contrôlables (Scénario n°2).

	Scénario 1	Scénario 2
Avantages	• Contrôle <i>post process</i> lors de NC analytique • Diminution des NC analytiques • Détection Précoce Déviance analyseur	• Coût moindre
Inconvénients	• Coût important (8 postes)	• Aucun impact sur le contrôle analytique (3-4 postes)
Commentaires	Ce scénario nécessite une installation de DC [®] dans tous les isolateurs.	En cas de défiance ou d'une incapacité de contrôle analytique, DC [®] ne se substitue pas totalement au QCRx [®]

Tableau 13-Avantages et Inconvénients des deux scénarios possibles

La décision d'appliquer tel ou tel scénario dépendra des contraintes économiques et de la place de l'assistance vidéo numérique dans le contrôle. Dans l'hypothèse, d'une utilisation restreinte de l'outil vidéo numérique aux préparations non contrôlables analytiquement, une panne de l'analyseur poserait des questions d'organisation. En effet, il serait nécessaire de discuter des préparations à passer en double contrôle visuel et ceux contrôlés par DC[®]. Comme vu précédemment, cette technologie présente une capacité de contrôle plus efficace que le DCV. Ainsi il est prépondérant de définir les préparations les plus à risques et celles qui seront contrôlées par DC[®].

Conclusion

DC[®] semble être une solution alternative intéressante et a démontré un impact positif dans le contrôle des préparations de chimiothérapie.

EUREKAM[®] est un interlocuteur indispensable dans la gestion de certains risques et ne permet pas à l'unité une autonomie pleine et satisfaisante. Cependant une version nouvelle de l'outil a fait son apparition début d'année 2023 laissant entrevoir de nouvelles fonctionnalités (outil d'apprentissage de flacons, gestion des chronologies de préparation...).

La mise en place de l'outil laisse place à la réflexion autour de la politique de libération. Cette dernière dépendra de la capacité de l'unité de disposer de postes équipés et du nombre de ces postes. Les contraintes économiques pourraient imposer un nombre d'équipements restreints ne permettant pas d'imaginer un contrôle exhaustif des préparations par DC[®]. Cela sous-entend également une conservation de la formation au DCV pour maintenir une compétence nécessaire en cas de dysfonctionnement de DC[®].

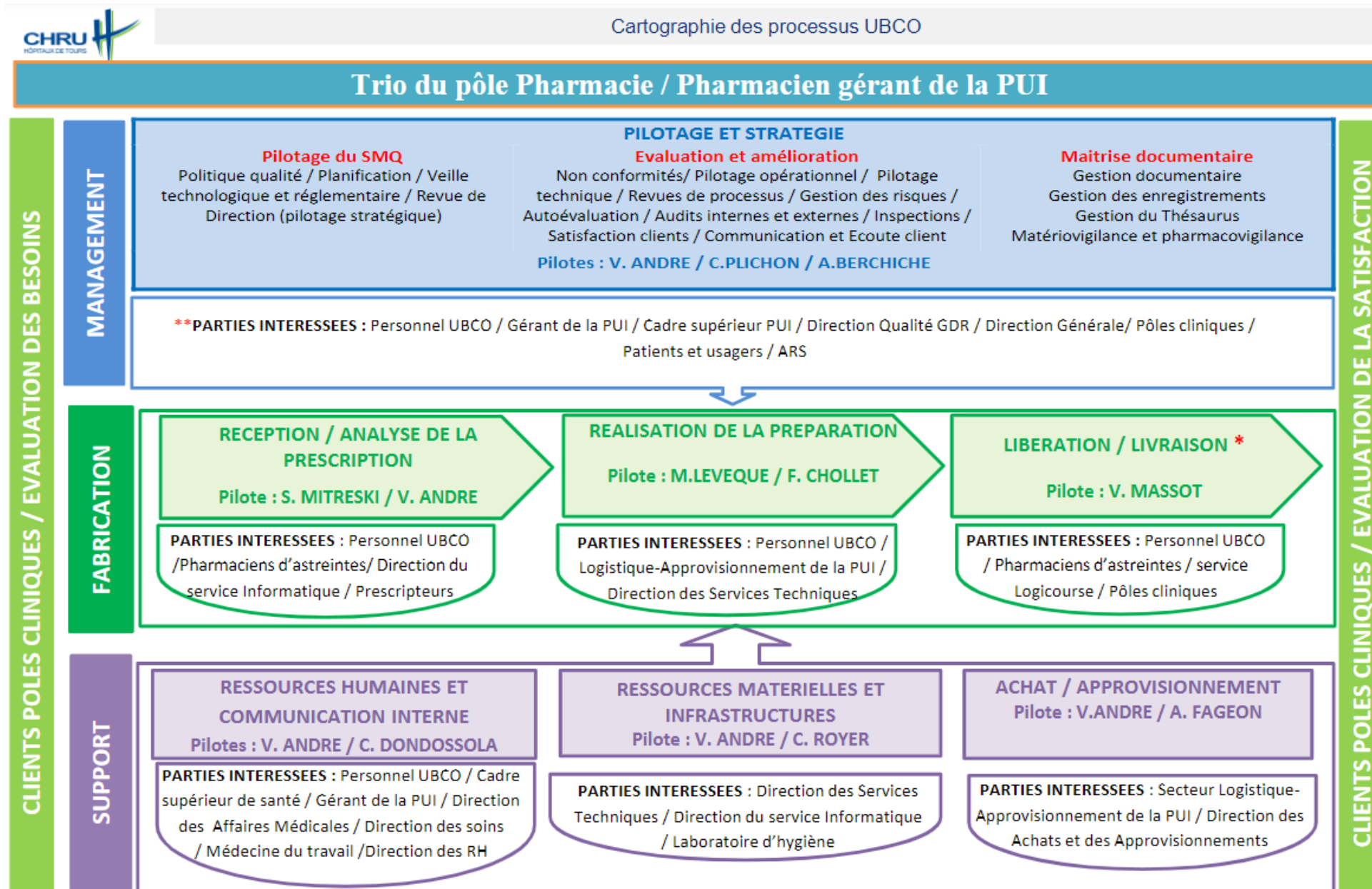
En outre, le projet d'installation va nécessiter un travail d'interfaçage de DC[®] et CHIMIO[®].

Certaines NC récentes ont posé quelques problèmes à plusieurs unités. Des anomalies de confusion de volume ont impacté le contrôle. Après expertise, EUREKAM[®] a conclu à un soucis labo indépendant de leur technologie. Ce risque n'est pas maîtrisable mais il a été analysé. Il ne concernerait que certains DM.

En finalité, les études n'ont pas exploré tous les impacts possibles, notamment les conséquences psychosomatiques de l'outil sur le personnel. L'ouverture de ce projet pourrait se faire sur une étude comparative de ces conséquences entre des unités qui ne possèdent pas DC[®] et ceux qui le possèdent.

Annexe

1. Annexe 1 : Cartographie des processus



*Processus en partie sous-traité ** Principales parties intéressées pertinentes

Bibliographie

- 1- Bonnes Pratiques de Préparation-Edition 2022- ANSM – [citées le 12 août 2023]
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>
- 2- Circulaire n°687 du 3/03/1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier – Disponible sur : <https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>
- 3- Flynn.EA, Pearson. RE, Barker. KN - Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. Am J Health System Pharm. 1997. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9114922/>
- 4- Carrez. L - Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques – Université de Genève. 2013. Disponible : https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/ens/mas/diplome_lc.pdf
- 5- Floutier. M - Contrôle vidéo des préparations de chimiothérapie par le dispositif Drugcam® : analyse rétrospective sur trois ans à l'Institut Paoli-Calmettes, centre régional de lutte contre le cancer de Marseille. - [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] – IPC. 2020. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02973319>
- 6- Laplace. M - Performance de l'outil Drugcam® en activité réelle de production par la simulation – [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] – CHU de Poitiers. 2016. Disponible sur : <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/56890>
- 7- Riazi. A-Retour d'expérience sur la préparation et le contrôle des chimiothérapies assistés par l'outil de contrôle vidéo numérique DRUGCAM®. Groupe Hospitalier Sud Ile de France. 2021
- 8- Gallot-Lavallée. J, Himoudi. J, Hennebelle. I, Cretu. Y, Caucat. M, Herioux. S, Puisset. F, Perriat. S, Canonge. J-M -Évolution de la contamination chimique au sein d'une Unité de Reconstitution des Cytotoxiques- IUCT-O. 2022 Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/evolution-de-la-contamination-chimique-au-sein-d-une-unite-de-reconstitution-des-cytotoxiques>
- 9- El Fellah. A, Cousin. T, Remoussin. L, Rouvet. J, Daouphars. M, Basuyau. F – La sécurisation des préparations cytotoxiques par l'outil Drugcam® a-t-il un impact sur les délais de dispensation ? Centre Henri Becquerel. 2017.

- 10-INRS - Méthode d'analyse de la charge physique de travail – [Cité le 28 août 2023]
– Disponible sur :
<https://ressources.inrs.fr/visionneuse/ED%206161/index.html#page-10>
- 11-INRS -Université de Lorraine – SATIN version 3.0 : Un questionnaire d'évaluation de la santé et du bien-être au travail pour la prévention, le diagnostic et l'intervention.
– [cité le 2 Septembre 2023] – Disponible sur :
<https://www.inrs.fr/dms/inrs/Publication/A-1-1-029-P2016-034-01/ns344.pdf>
- 12-Teixeira. A, Breton. M, Dalifard. B, Le Franc. B, Cante. JP, Cadeac. MA - Comparaison de l'efficacité de deux méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies anticancéreuses : double contrôle visuel vs Drugcam®. HOPIPHARM. CH de Clermont Ferrand. 2016. Disponible sur :
https://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf_poster/hopi2016_poster-365.pdf
- 13-Buisson. M, Garcia. M, Chevrier. C, Paysant. C, Benizri F, Fourgreau. E – Analyse des non-conformités relevées par le logiciel DRUGCAM® au sein d'une unité de reconstitution de cytotoxiques-2019 - Institut Calmettes Marseille. Disponible sur :
<http://mediatheque.synprefh.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=63618&channel=23854>
- 14-Le Roch. G, Guillemot. C, Puisset. F, Llau. M-E, Crusate-Manciet. S - Étude de Faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'institut universitaire du cancer de Toulouse [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] – 2016. CHRU de Toulouse. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01411304/document>
- 15- Meghnagi. R.R, Claraz. P, Strome. T, Puisset. F, Bourdon. O, Guerriero. E – Transposition et Adaptation d'un système de contrôle par intelligence artificielle au sein d'une unité de préparation centralisée d'injectables destinés à la pédiatrie [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] -2022. Hôpital Robert Debré AP-HP.
- 16- Rodier. S- Exposition et risques de contamination aux anticancéreux des soignants lors des chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales- 2021. Université de Caen. Disponible sur : <https://theses.hal.science/tel-03187541/document>
- 17- Deldicque. A, Bhouris. M, Cadot. C, Faranha. S - Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies : quel choix pour un centre hospitalier général ? 2016. Le pharmacien Hospitalier et Clinicien. Disponible sur :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221110421600059X?via%3DiHub>

- 18-Laurent. V, Raingeard. E, Lassalle. E, Gallay. L, Riaud. F, Poirier. Y - Analyse de risques du processus de production des chimiothérapies : quelles évolutions après le déploiement de l'outil de contrôle Drugcam®- 2015. CH de Vendée. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/analyse-de-risques-du-processus-de-production-des-chimiotherapies-queelles-evolutions-apres-le-deploiement-de-l-outil-de-controle-drugcam-r>
- 19- Van Den Broucke. R, Diradourian. L, C. Cadot. C, Le Borgne. I, Samdjee. F -La préparation et le contrôle des chimiothérapies assistés par l'outil Drugcam® permettent-ils le risque zéro ? 2020. CH Versailles. Disponible : <https://www.gerpac.eu/analyse-de-risques-du-processus-de-production-des-chimiotherapies-queelles-evolutions-apres-le-deploiement-de-l-outil-de-controle-drugcam-r>
- 20-Jambon. J, Gillet. C, Brouard. P, Favier. M, Christelle. C-Analyse des non-conformités après 7 mois d'utilisation de contrôle vidéo par Drugcam®- 2018. CH Nîmes. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/analyse-des-non-conformites-apres-7-mois-d-utilisation-de-controle-video-par-drugcam-r>
- 21-De Oliveira Lopez. M, Briand. T, Cassou. N, C Partant. C - Isolateur des erreurs numérique : Utilisation de l'outil Drugcam® pour la formation continue des préparateurs - 2020. CH de Cornuaille. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/isolateur-des-erreurs-numeriques-utilisation-de-l-outil-drugcam-r-pour-la-formation-continue-des-preparateurs>
- 22-Viault. M, Marque. P, Soulet. N, Darricau. B, Boulet. T, Anquetil. M, S. Rajezakowski. S -Retour d'expérience : Le visionnage de l'ensemble des vidéos DRUGCAM® avant libération est-il utile ? 2022. CH de Niort. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/retour-d-experience-le-visionnage-de-l-ensemble-des-videos-drugcam-r-avant-liberation-est-il-utile>
- 23-Cataldi. A, Janjeaux. C, Vazquez. R, Guerrault-Moro. M-N, Lagrave. A-C - Vigilance sur les contrôles assistés *in process*: retour d'expérience sur 2 erreurs de fabrication- Octobre 2022. CH du Poissy-Saint-Germain-en-Laye. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/vigilance-sur-les-controles-assistes-in-process-retour-d-experience-sur-deux-erreurs-de-fabrication>
- 24-Grave. A – Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéoinformatique DRUGCAM® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux- [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] -2015. CH de Grenoble. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205371/document>
- 25- Josse. L, Cadart. H, Bianchi. A - Le Contrôle Vidéonumérique à l'UPCPC : sécurisation totale du processus de préparation. 2021. Centre Hospitalier

- Intercommunal Nord Ardennes. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/le-controle-videonumerique-a-l-ucpc-securisation-totale-du-process-de-preparation>
- 26-Casaurancq. M-C, Labat. V, Bertrand. L, Malvezin. V, Jomier. J-Y, S. Ferrarri - Reconstitution à l'avance du cyclophosphamide : la DrugCam peut-elle apporter une solution ? CH de Pau.2018. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/reconstitution-a-l-avance-du-cyclophosphamide-la-drug-cam-r-peut-elle-apporter-une-solution>
- 27-Velasco Gonzalvo. V, Acramel. A, Levenbruck. C, Cros. C, Hurgon. A, Escalup. L- Peut-on arrive à 100% de contrôles automatisés pour les préparations d'anticancéreux ? 2020. Institut Curie. Disponible sur : <https://www.gerpac.eu/peut-on-arriver-a-100-de-controles-automatisees-pour-les-preparations-d-anticancereux>
- 28-Laplace. M et Al: simulation to assess Intelligent video camera system's actual production performance during chemotherapy preparation. European Journal of Oncology Pharmacy. 2019. Disponible sur: https://journals.lww.com/ejop/fulltext/2019/09000/simulation_to_assess_intelligent_video_camera.2.aspx
- 29-Andrieu. A -DRUGCAM® un système d'analyse vidéo « in process » : quel impact sur la maîtrise de gestion des risques et le management de la performance en unité de production de médicaments cytotoxiques ? - [Thèse de Doctorat d'Université, pharmacie hospitalière] - 2021. CHRU de Nantes. Disponible sur : <file:///C:/Users/jenny/Downloads/AndrieuPH21.pdf>
- 30-Lopez. S, Pierrel. S, Cabie. S, Glavieux. A, - Acquisition d'un contrôle vidéonumérique des préparations oncologiques, la Drugcam®, afin de palier à un surcoût d'activité dans un centre hospitalier, périphérique. 2017. Pharmacie CHU Toulouse, Pharmacie CH Périgueux.
- 31-Gagaille. M-P, Leclerc. V, Allard. J, Marty. J, Treguier. B, Bonnet. M, Pons-Kerjean. N - Qualification and impact of a video-assisted control system in a chemotherapy compounding unit. 2023. European Journal of Hospital Pharmacy. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37076270/>
- 32-Benizri. F, Dalifard. B, Zemmour. C, Henriquet. M, Fougereau. E, Le Franc. B - DrugCam®- An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. 2016. International Journal of Pharmaceutics. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517316301211?via%3Dihub>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) DUBOEL Aymeric

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **22014817**

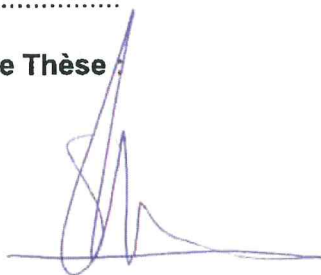
N° Thèse : **75**

Nom et Prénom : **DUBOEL Aymeric**

Sujet : **Etude de faisabilité de l'outil de contrôle vidéonumérique DRUGCAM et de
l'impact de sa mise en place au sein de l'Unité de Biopharmacie Clinique
Oncologique de Tours**

Tours, le : **24/10/2023**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE L'OUTIL DE CONTRÔLE VIDÉONUMÉRIQUE DRUGCAM® ET DE L'IMPACT DE SA MISE EN PLACE AU SEIN DE L'UNITÉ DE BIOPHARMACIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE DE TOURS

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les Unités de préparation de chimiothérapies ont chacune leur stratégie de libération pharmaceutique. Cette étape s'appuie sur différentes modalités de contrôle. L'UBCO a opté pour le contrôle analytique et le double contrôle visuel. Après une analyse des processus de l'UBCO, via une cartographie des risques, la possibilité d'ajouter un contrôle alternatif est à discuter. L'assistance vidéo numérique DRUGCAM® (DC®) est un candidat potentiel afin de répondre aux problématiques posées par la cartographie des risques. Cela implique une étude sur sa faisabilité et de sa mise en place au sein de l'unité. L'objectif est d'apporter des réponses à trois problématiques posées : Quelles sont les non-conformités de manipulation observées à l'instauration de l'outil et les nouveaux risques engendrés par sa mise en place ? L'outil est-il acceptable sur le plan technique ? Quel est l'impact de DC sur les points critiques de la cartographie ? Les résultats ont montré un apport positif du contrôle vidéo numérique. Les NC déclarées semblent avoir trouvé pour la plupart une solution de maîtrise du risque engendré. En outre, l'installation des postes DC nécessite de prendre en compte les contraintes économiques, les scénarios de dysfonctionnement de l'analyseur et les impacts physiologiques et physiques sur les préparateurs au long terme.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Contrôle, Libération, Risque, Vidéo numérique, Non-conformité, Cartographie des Risques

JURY

Président : M ARLICOT Nicolas, Pharmacien Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

Membres :

Mme ANDRE Virginie, Directrice de Thèse, Pharmacien Responsable Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

M MASSOT Victor, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Mme GUILLEMOT Coralie, Pharmacien Praticien Hospitalier, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopôle

M ALLOUCHI Hassan, Pharmacien Professeur d'Université, Praticien Attaché, Faculté de Pharmacie de Tours et CHRU de Tours

Mme FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Pharmacien Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le Lundi 09 Octobre 2023 à la Faculté de Pharmacie de Tours